

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 621 255 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
20.08.1997 Bulletin 1997/34

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 59/68**, C07C 321/28,
C07D 311/72, A61K 31/35,
A61K 31/19, A61K 31/215

(21) Numéro de dépôt: **94400845.7**

(22) Date de dépôt: **19.04.1994**

(54) Nouveaux acides et esters phénoxy isobutyriques substitués

Substituierte Phenoxy-isobuttersäuren und ihre Ester

Substituted phenoxy-isobutyric acids and esters

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE**

(30) Priorité: **20.04.1993 FR 9304606**

(43) Date de publication de la demande:
26.10.1994 Bulletin 1994/43

(73) Titulaire: **ADIR ET COMPAGNIE
92415 Courbevoie Cédex (FR)**

(72) Inventeurs:
• **Regnier, Gilbert**
F-92290 Chatenay Malabry (FR)
• **Guillonnet, Claude**
F-92140 Clamart (FR)

• **Vilaine, Jean-Paul**
F-92290 Chatenay Malabry, (FR)
• **Lenaers, Albert**
F-78510 Triel Sur Seine (FR)
• **Breugnot, Christine**
F-75015 Paris (FR)

(74) Mandataire: **Reverbori, Marcelle**
ADIR
1, rue Carle Hébert
92415 Courbevoie Cédex (FR)

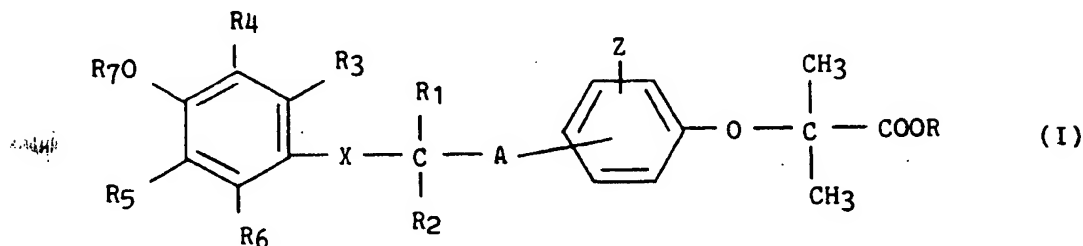
(56) Documents cités:
EP-A- 0 407 200 **DE-A- 1 433 973**
FR-A- 2 348 182 **GB-A- 1 288 841**
GB-A- 1 394 260 **US-A- 4 039 683**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention a pour objet les nouveaux acides et esters phénoxy isobutyriques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Elle concerne plus particulièrement les acides et esters phénoxy isobutyriques substitués de formule I :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou une liaison simple ;
- A représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 9 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée renfermant éventuellement une double liaison, un radical cyclopropyle, un atome d'oxygène ou un radical carbonyle, ou éventuellement substitué par un atome d'halogène (tel que par exemple chlore ou brome) ou un radical hydroxy ;
- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un ou deux radicaux hydroxy ;
- R_1 et R_3 :
 - représentent chacun simultanément un atome d'hydrogène, ou
 - forment ensemble un pont $(CH_2)_n$ dans lequel n prend les valeurs 1 ou 2, ou
 - R_1 représente :
 - un radical méthyle, ou
 - une liaison simple formant une double liaison avec le groupe A lorsque celui-ci est un radical hydrocarboné, et
 - dans chacun de ces cas, simultanément R_3 représente un atome d'hydrogène ;
- R_2 et R_6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur labile tel que par exemple un radical CH_3CO- , $C_2H_5O-CH_2-$ ou benzyle ; et
- Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle ou alkoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Certains des composés de formule I comportent un ou plusieurs atomes chiraux et peuvent ainsi exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères qui font également partie de la présente invention.

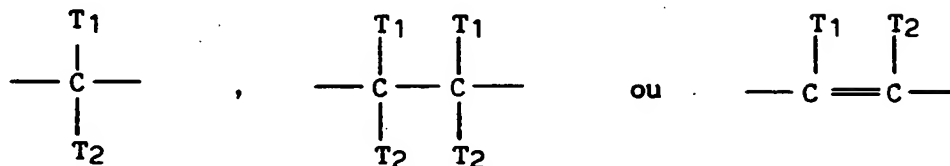
De même, les composés de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydrogène peuvent être transformés en sels d'addition avec des bases pharmaceutiquement acceptables, sels qui sont, à ce titre, inclus dans la présente invention.

L'état antérieur de la technique le plus proche de la présente invention est illustré par le brevet US 4,752,616 qui a pour objet, entre autres, des acides et esters thioalkylphényl alcanoniques de formule :



dans laquelle :

- Ar représente, entre autres, un radical phényle éventuellement substitué ;
- A₁ est un groupe de formule :



(T₁ et T₂ étant hydrogène ou alkyle inférieur) ;

- m est zéro, 1, 2 ou 3 ;
- p est un nombre entier de 1 à 5 ;
- q est zéro, 1, 2 ou 3 ;
- r est zéro, 1 ou 2, et
- R₁ est hydrogène, alkyle inférieur ou un métal alcalin.

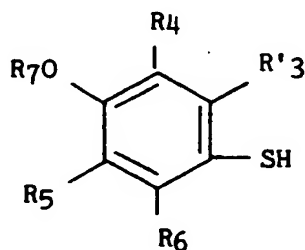
Ces dits composés sont des agents anti-thrombotiques, anti-asthmatiques et vasodilatateurs.

Les composés de la présente invention diffèrent des composés antérieurement connus ci-dessus définis, à la fois par leur structure chimique et par leur activité pharmacologique et thérapeutique découlant de leur effet anti-oxydant mis en évidence vis à vis des LDL humaines (lipoprotéine de faible densité), et de leur effet hypolipémiant potentiel.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que l'on fait réagir :

a)

soit un composé de formule IIa :

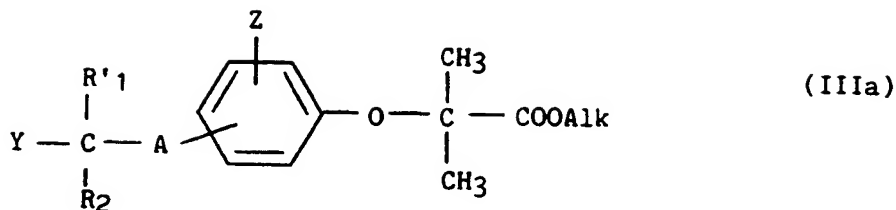


(IIa)

dans laquelle :

- R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations précédemment définies, et
- R'₃ représente un atome d'hydrogène

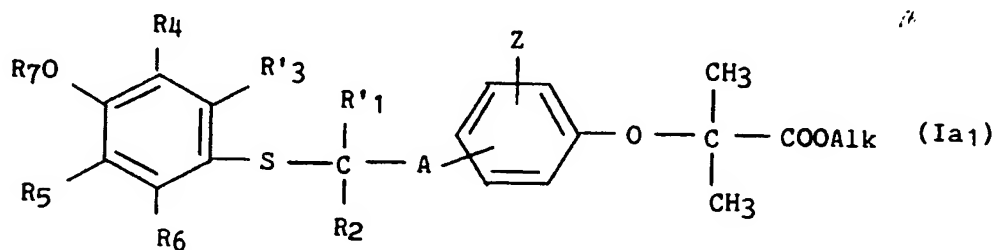
avec un composé de formule IIIa :



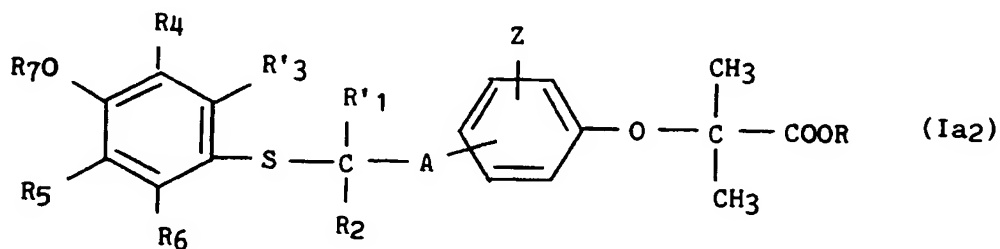
dans laquelle :

- R_2 , A et Z ont les significations précédemment définies ; - R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- Alk représente un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et
- Y représente un atome de chlore ou de brome ;

pour obtenir un composé de formule Ia₁ :



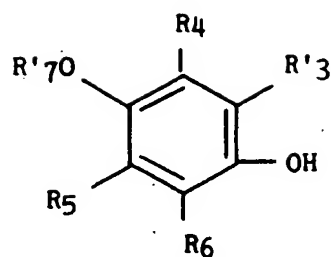
dans laquelle R'_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A, Z et Alk ont les significations précédemment définies, lequel composé Ia₁ est, selon la nature de R_7 , transformé, par des méthodes séquentielles de saponification, hydrolyse ou hydrogénolyse, en un composé de formule Ia₂ :



dans laquelle R'_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A, Z et R ont les significations précédemment définies,

b)

soit un composé de formule IIb :

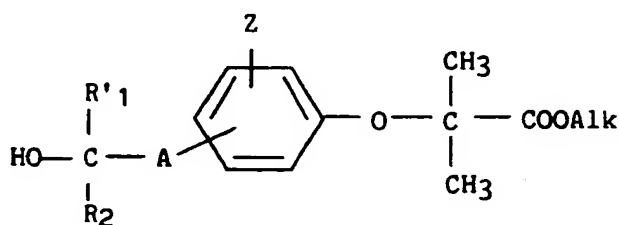


(IIb)

dans laquelle :

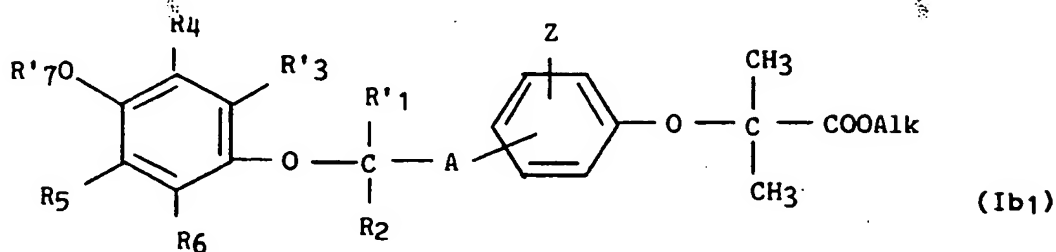
- R'3, R4, R5 et R6 ont les significations précédemment définies et
- R'7 représente un groupement protecteur labile tel que : CH₃CO-, C₂H₅-O-CH₂- ou benzyle ;

avec un composé de formule IIIb :



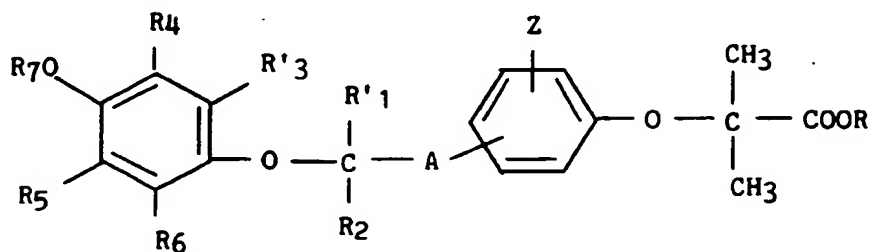
(IIIb)

dans laquelle R'1, R2, A, Z et Alk ont les significations précédemment définies, pour obtenir un composé de formule Ib1 :



(Ib1)

dans laquelle R'1, R2, R'3, R4, R5, R6, R'7, A, Z et Alk ont les significations précédemment définies, lequel composé de formule Ib1 est, selon la nature de R'7, transformé par des méthodes séquentielles de saponification, hydrolyse ou hydrogénéolyse en un composé de formule Ib2 :

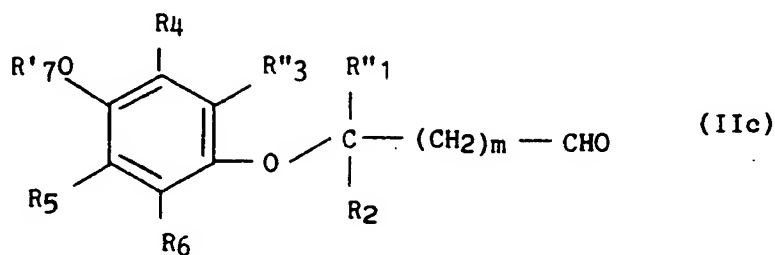


(Ib2)

dans laquelle R'_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A , Z et R ont les significations précédemment définies ;

c)

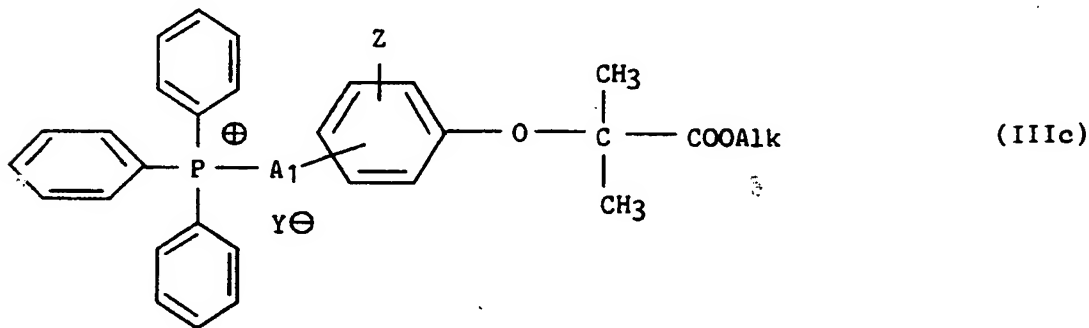
soit un composé de formule IIc :



dans laquelle :

- R_2 , R_4 , R_5 , R_6 et R'_7 ont les significations précédemment définies,
- R''_1 et R''_3 représentent ensemble un pont $(CH_2)_n$ dans lequel n prend la signification précédemment définie, et
- m représente zéro ou un nombre entier de 1 à 5 ;

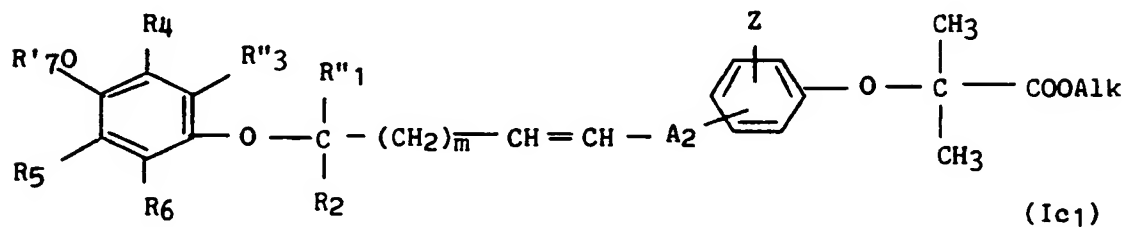
avec un composé de formule IIIc :



dans laquelle :

- Alk et Z et Y ont les significations précédemment définies,
- A_1 représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

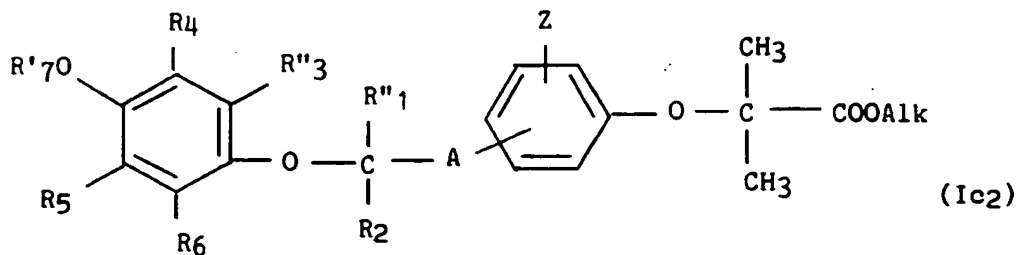
pour obtenir un composé de formule Ic1 :



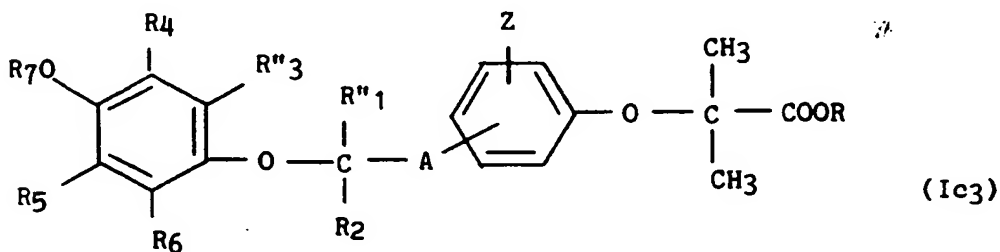
dans laquelle :

- R''_1 , R_2 , R''_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_7 , m , Z et Alk ont les significations précédemment définies, et
- A_2 représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant 1 ou 2 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

lequel composé de formule Ic_1 est réduit pour obtenir le composé de formule Ic_2 :

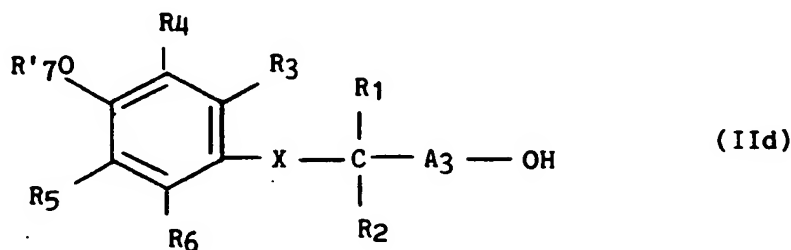


dans laquelle R''_1 , R_2 , R''_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_7 , A , Z et Alk ont les significations précédemment définies ;
lequel composé de formule Ic_2 est, selon la nature de R'_7 , transformé par des méthodes séquentielles de saponification, hydrolyse ou hydrogénolyse en un composé de formule Ic_3 :



dans laquelle R''_1 , R_2 , R''_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_7 , A , Z et R ont les significations précédemment définies.

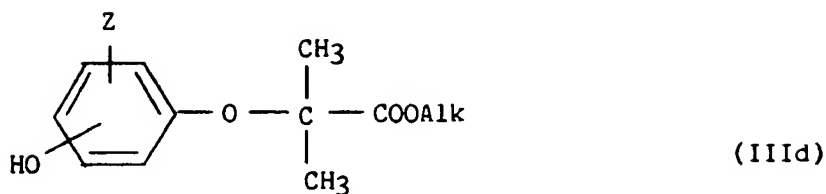
d) soit un composé de formule II d) :



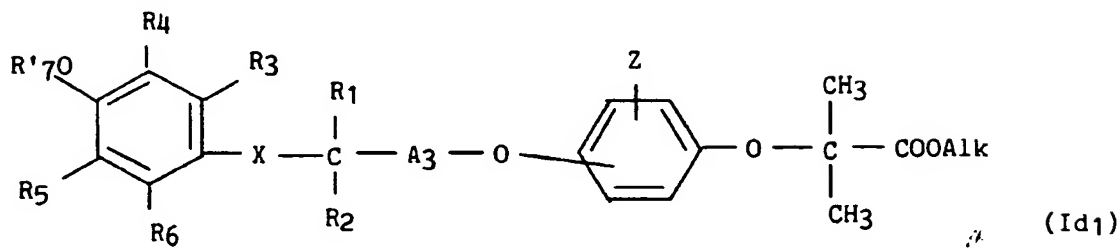
dans laquelle :

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_7 et X ont les significations précédemment définies, et
- A_3 représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 9 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

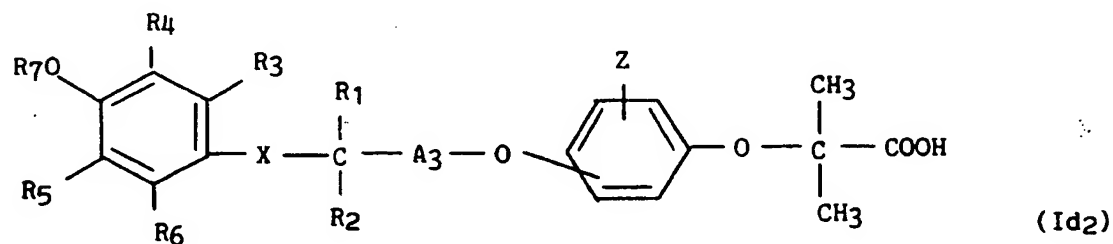
avec un composé de formule III d) :



10 dans laquelle Z et Alk ont les significations précédemment définies,
pour obtenir un composé de formule Id₁ :

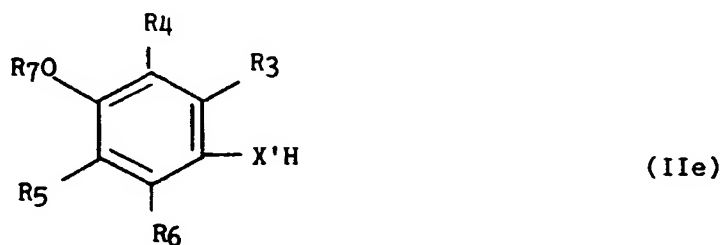


25 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, A₃ et Alk ont les significations précédemment définies;
lequel composé de formule Id₁ ci-dessus défini peut être saponifié, hydrogénéolysé ou hydrolysé pour
donner l'acide correspondant de formule Id₂ :



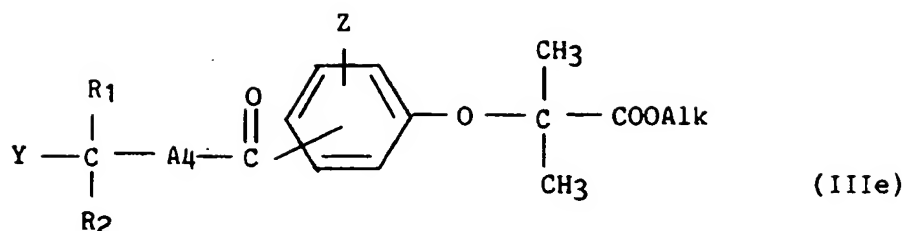
40 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, A₃ et Z ont les significations précédemment définies ;

e) soit un composé de formule IIe :



55 dans laquelle :

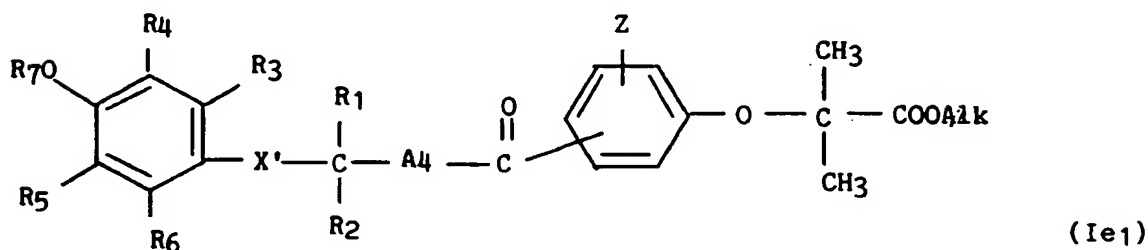
- R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations précédemment définies, et
 - X' représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- avec un composé de formule IIIe :



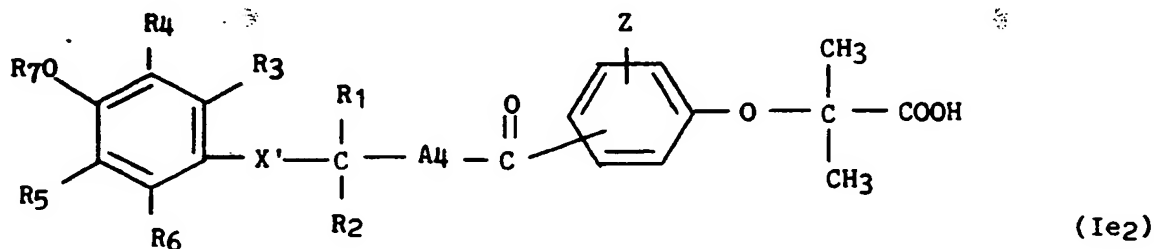
dans laquelle :

- Y, R₁, R₂, Z et Alk ont les significations précédemment définies, et
- A₄ représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné ayant de 1 à 8 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

pour obtenir un composé de formule Ie₁ :

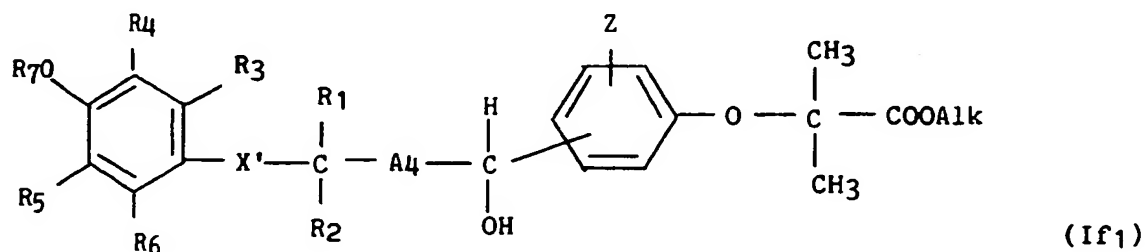


dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄, Z et Alk ont les significations précédemment définies ;
lequel composé de formule Ie₁ ci-dessus défini peut être saponifié pour donner l'acide correspondant de formule Ie₂ :



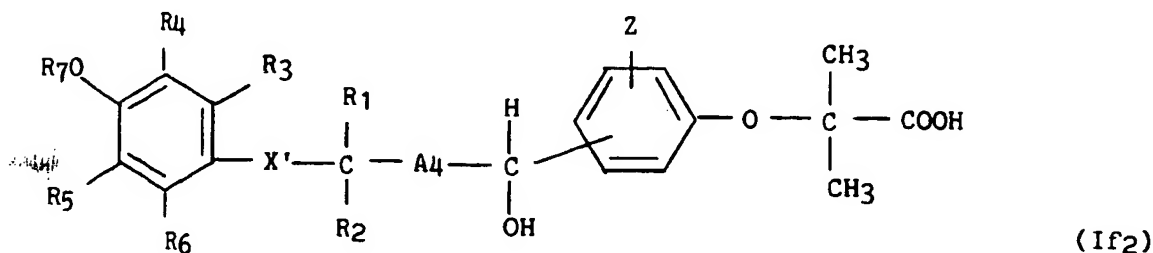
dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄ et Z ont les significations précédemment définies ;

f) soit le composé de formule Ie₁ précédemment défini avec un réducteur chimique tel que par exemple le borohydrure de sodium ou avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation pour obtenir le composé de formule If₁ :



dans laquelle :

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X', A_4, Z$ et Alk ont les significations précédemment définies ;
lequel composé de formule If₁ ci-dessus défini peut être saponifié pour donner l'acide correspondant de formule If₂ :



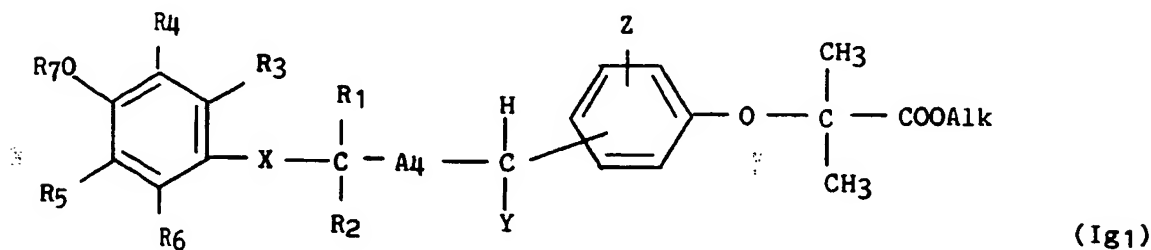
dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X', A_4$ et Z ont les significations précédemment définies ;

- g) soit un composé de formule If₁ ci-dessus défini,
avec un hydracide de formule IV :

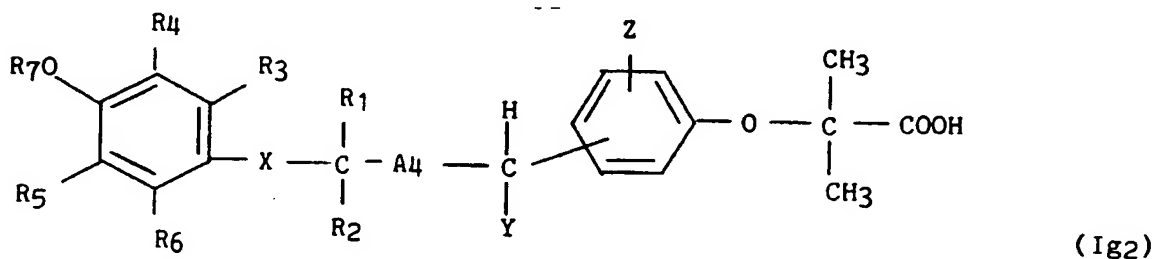
H-Y

(IV)

dans laquelle Y a la signification précédemment définie,
pour obtenir un composé de formule Ig₁ :



dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, A_4, Y, Z$ et Alk ont les significations précédemment définies,
lequel composé Ig₁ ci-dessus défini est hydrolysé pour donner l'acide correspondant de formule Ig₂ :



dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, A_4, Y$ et Z ont les significations précédemment définies.

L'ensemble des composés de formule Ia₁, Ia₂, Ib₁, Ib₂, Ic₁, Ic₂, Ic₃, Id₁, Id₂, Ie₁, Ie₂, If₁, If₂, Ig₁, Ig₂ forme l'ensemble des composés de formule I.

Il est particulièrement avantageux de faire réagir les composés de formules respectives IIa et IIIa en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction, dans un solvant tel que par exemple l'acétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, à une température comprise entre 50 et 120 °C.

Comme accepteur, on peut utiliser par exemple un carbonate alcalin en présence d'un iodure alcalin, la diméthylaminopyridine ou la triéthylamine.

La réaction des composés de formules respectives IIb et IIIb s'effectue selon la technique de O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28, en utilisant comme réactifs l'azodicarboxylate d'éthyle et la triphénylphosphine et en opérant dans un solvant aprotique tel que par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther à une température comprise entre 20 et 25 °C.

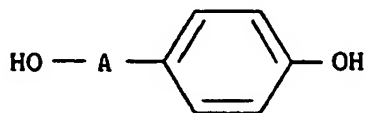
La réaction des composés de formules respectives IIc et IIc s'effectue avantageusement selon la technique de Wittig, G. Ann (1953), 580, 44 et Bruce et coll., Chem. Rev. (1989), 863-927, en utilisant le butyl lithium comme réactif et en opérant en milieu tétrahydrofurane, à une température comprise entre 20 et 25 °C.

Une variante de cette technique, qui conduit à des rendements supérieurs, s'effectue selon Buddrus, Chem. Ber. (1974), 107, 2050-61. On opère dans ce cas en présence de 1,2-époxybutane en excès qui sert à la fois de réactif et de solvant, à la température de reflux (63 °C).

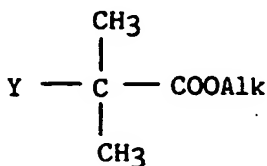
L'hydrogénation catalytique du composé I_c s'effectue au moyen de charbon palladié sous une pression de 5.10⁵ Pa, en opérant dans l'éthanol à une température comprise entre 20 et 50 °C.

Les matières premières de formules IIa et IIb sont des produits commerciaux déjà décrits dans la littérature.

Les matières premières de formule IIIb sont obtenues, sous forme huileuse, selon le procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule :



dans laquelle A a la signification précédemment définie, avec un excès d'un composé de formule :



dans laquelle Y et Alk ont les significations précédemment définies ; la réaction s'effectuant dans un solvant approprié comme, par exemple, la 3-méthylpentanone, à une température voisine de 118 °C en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction, tel que par exemple le carbonate de potassium en présence d'iodure de potassium.

Les matières premières de formule IIIa sont obtenues sous forme huileuse, en faisant réagir les composés de formule IIIb avec la triphénylphosphine en présence de CCl₄ ou de brome dans l'acétonitrile, selon la méthode de J. HOOZ et coll., Can. J. Chem. 46, 86-7 (1968) ou de J. Schaefer et coll., Org. Synth. coll. Vol V, 249.

Les matières premières de formule IIc sont décrites dans la littérature et préparées selon N. Cohen et coll., J. Am. Chem. Soc. 101, 6710-15 (1979) ou selon Takeda, E.P. 345 593.

Les matières premières de formule IIc sont préparées sous forme non cristallisée, amorphe, selon le procédé classique qui consiste à faire réagir un composé de formule IIIa telle que précédemment définie, avec la triphénylphosphine, dans l'acétonitrile à reflux pendant 20 heures.

Les matières premières de formule respective IIId et IIId ont été préparées, en utilisant des réactions usuelles, à partir des phénols correspondants convenablement protégés.

Les matières premières de formule IIId ont été préparées à partir de cétophénols commerciaux par des méthodes classiques usuelles.

La réduction du composé de formule I_e par un réducteur chimique peut être effectuée dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane. L'hydrogénation catalytique du composé de formule I_e peut être effectuée en utilisant comme catalyseur du palladium sur charbon, de l'hydroxyde de palladium sur charbon, du platine sur charbon ou du nickel de Raney.

Les dérivés de formule I ainsi obtenus peuvent être purifiés par chromatoflash sur silice (35-70μ) en utilisant comme éluant H₃C-COOC₂H₅ ou CH₂Cl₂/CH₃OH par exemple, ou par formation de sels et cristallisation de ceux-ci.

Certains dérivés de formule I donnent des sels avec des bases physiologiquement tolérables -sels qui sont à ce titre, inclus dans la présente invention.

Les dérivés de la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes.

En particulier, pour ces dérivés, a été mise en évidence in vitro et ex-vivo leur capacité à protéger les LDL humaines (lipoprotéines de faible densité, assurant le transport du cholestérol) vis à vis des modifications oxydatives induites par le cuivre et par les cellules endothéliales.

Les modifications oxydatives des LDL apparaissent actuellement constituer un mécanisme important de la formation et de l'extension des lésions vasculaires athéromateuses. Aussi les propriétés anti-oxydantes, notamment au niveau des LDL, des dérivés de la présente invention permettent leur utilisation comme médicament dans le traitement :

- des hypercholestérolémies,
- des hypertriglycéridémies,
- des dyslipémies et du diabète, pour prévenir les complications notamment vasculaires,
- de l'athérosclérose avec ses différentes localisations : vasculaires, périphériques, coronaires ou cérébrales,
- mais aussi dans les pathologies dans lesquelles une peroxydation lipidique membranaire joue un rôle initiateur et/ou aggravant telles les cardiopathies ischémiques, la reperfusion d'organes, y compris transplantés, les pathologies ischémiques traumatiques ou dégénératives du système nerveux central ou périphérique, les maladies inflammatoires aiguës ou chroniques et les maladies auto-immunes.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule I ou un de ses sels physiologiquement tolérable mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié comme, par exemple, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, l'éthylcellulose, le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

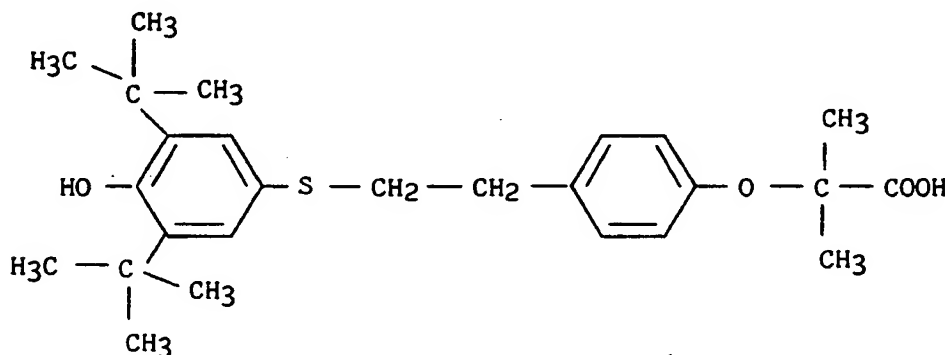
Ces compositions pharmaceutiques se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir de 5 à 250 mg de principe actif.

Elles peuvent revêtir, par exemple, la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables, et être selon les cas, administrées par voie orale, rectale ou parentérale à dose de 5 à 500 mg en 1 ou 2 prises quotidiennes.

Les exemples suivants illustrent la présente invention, les points de fusion étant déterminés à la platine chauffante de Kofler (K) ou au tube capillaire (cap).

Exemple 1

Acide 2-{4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthio)éthyl]phénoxy} isobutyrique



Dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'azote, on introduit 5,55 g (0,0176 mole) de 2-[4-(2-bromoéthyl)phénoxy]isobutyrate d'éthyle, 4,25 g (0,025 mole) de 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl phénylthiol, 2,43 g de carbonate disodique, 125 ml d'acétone et 1 g d'iodure de potassium. On porte l'ensemble au reflux que l'on maintient pendant 20 heures. On concentre à sec et reprend le résidu dans le chlorure de méthylène et l'eau.

Après décantation, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et concentre à sec, puis on chromatographie sur 700 cm³ de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et de chlorure de méthylène (70-30).

On concentre les phases intéressantes et obtient 7,8 g de l'ester attendu sous forme huileuse. Rendement 94 %.

Dans un tricol, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et sous atmosphère d'azote, on introduit 7,6 g (0,016 mole) de l'ester ci-dessus obtenu, 300 ml d'éthanol et 18 ml de solution normale d'hydroxyde de sodium. L'ensemble est porté à

reflux pendant 12 heures, puis concentré à sec.

Le résidu est repris dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. On extrait plusieurs fois la phase aqueuse à l'éther éthylique. Les phases étherées jointes sont séchées sur sulfate de sodium. On observe une cristallisation. On essore et reprend les cristaux dans 100 ml d'acide chlorhydrique normal et 200 ml d'éther éthylique. On agite vivement, décante, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec.

Le résidu gommeux est repris par 30 ml de cyclohexane à reflux. On refroidit et observe une cristallisation. On essore, lave au cyclohexane froid, sèche à 60 °C sous 67 Pa et obtient 5,4 g d'acide 2-[4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthio)éthyl]phénoxy]isobutyrique sous forme de cristaux blancs fondant (K) à 100 °C. Rendement 76 %.

Exemples 2-8

En opérant comme décrit dans l'exemple 1 ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

2) le 2-[4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénylthio)éthyl]phénoxy] isobutyrate d'éthyle (gomme).

3) l'acide 2-[4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénylthio)éthyl]phénoxy] isobutyrique, P.F. (K) : 70 °C (acétate d'éthyle).

4) l'acide 2-[4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthiométhyl)phénoxy] isobutyrique, P.F. (K) : 134 °C (CH₂Cl₂/acétone).

5) le sel de tert-butylamine de l'acide 2-[4-[3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénylthio)propyl]phénoxy]isobutyrique, P.F. (K) : 124 °C (éther de pétrole).

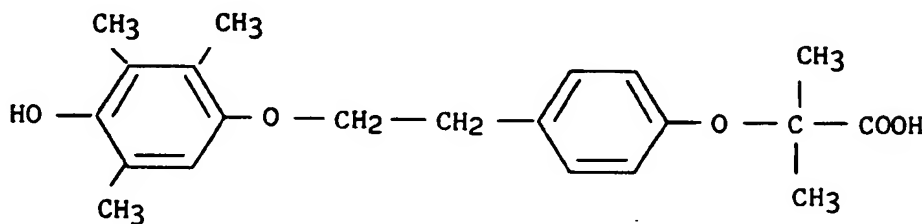
6) le sel de tert-butylamine de l'acide 2-[4-[5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthio)pentyl]phénoxy]isobutyrique, P.F. (cap) : 106-110 °C (Pentane).

7) Le 2-[4-chloro-3-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénylthio)éthyl]phénoxy] isobutyrate de sodium (lyophilisat).

8) L'acide 2-[4-chloro-3-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénylthio)éthyl] phénoxy]isobutyrique, PF (cap) : 104-107 °C.

Exemple 9

Acide 2-[4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénoxy)éthyl]phénoxy]isobutyrique



Dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, sous atmosphère d'azote, on introduit 11 g (0,0567 mole) de 4-acétoxy-2,3,5-triméthylphénol, fondant (K) à 108 °C, 16,3 g de triphénylphosphine et 300 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 5 °C et coule, en 15 minutes sous agitation en maintenant la température inférieure à 10 °C, 10,65 g d'azodicarboxylate d'éthyle en solution dans 75 ml de tétrahydrofurane. On agite pendant 30 minutes à 5 °C et coule 15,5 g de 2-[4-(2-hydroxyéthyl)phénoxy]isobutyrate d'éthyle en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane, sans dépasser 5 °C. On agite pendant 1 heure à 5 °C puis 20 heures à température ambiante. On concentre à sec, triture le résidu dans le cyclohexane, filtre et concentre à sec le filtrat.

On chromatographie le concentrat sur 2,7 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec du chlorure de méthylène. On concentre les fractions intéressantes et obtient 10,7 g de l'ester attendu sous forme d'un produit gommeux. Rendement : 44 %.

10,5 g (0,0245 mole) du 2-[4-[2-(4-acétoxy-2,3,5-triméthylphénoxy)éthyl] phénoxy]isobutyrate d'éthyle ainsi obtenu

sont introduits avec 500 ml d'éthanol et 50 ml de solution normale de soude dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'azote. L'ensemble est porté à reflux pendant 3 heures. Puis on concentre à sec, reprend le résidu dans l'eau et extrait plusieurs fois à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par 55 cm³ d'acide chlorhydrique normal puis extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases étherées jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de soude et concentrées à sec. Le résidu est chromatographié sur 1,4 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (70-30). Les fractions intéressantes sont concentrées à sec. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éther. On dilue à l'éther de pétrole et refroidit. On observe une cristallisation. On essore les cristaux et les sèche à 45 °C sous 133 Pa. On obtient 6 g d'acide 2-{4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénoxy)éthyl]phénoxy}isobutyrique, sous forme de cristaux blancs, fondant (K) à 69 °C. Rendement : 68 %.

Exemples 10-14

En opérant comme décrit dans l'exemple 9, ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

10) l'acide 2-{4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrique, P.F (cap) : 119-120°C. (CH₂Cl₂/acétone).

11) le sel de tert-butylamine de l'acide 2-{4-[5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénoxy)pentyl]phénoxy}isobutyrique, P.F (cap) : 132-133 °C (pentane).

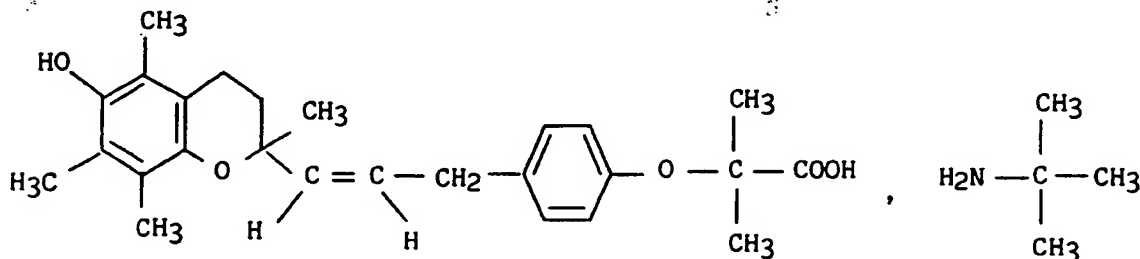
12) le 2-{4-[2-(4-acétoxy-2,3,5-triméthylphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrate d'éthyle (gomme).

13) le 2-{4-chloro-3-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrate de sodium, (lyophilisat).

14) le 2-{4-chloro-3-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrate de tert-butylamine, PF (cap) : 160-163 °C (éther/éther de pétrole).

Exemple 15

(Z),(R,S)-2-{4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)prop-2-én-1-yl] phénoxy}isobutyrate de tert-butylamine.



Dans un ballon muni d'une agitation et d'un réfrigérant on introduit 30 g (0,052 mole) de bromure de 2-{4-[2-(éthoxycarbonyl)propan-2-yl oxy] phényl}éthyl triphényl phosphonium, 15,2 g (0,052 mole) de 6-éthoxyméthoxy-2-formyl-2,5,7,8-tétraméthyl chromane, fondant (K) à 66 °C, et 1,8 l de 1,2-époxybutane. On porte au reflux pendant 48 heures. On concentre à sec, reprend le résidu dans le toluène et concentre à nouveau.

On chromatographie le résidu sur 2 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange de chloroforme (stabilisé à l'amylène) et d'acétate d'éthyle (96-4). Les fractions intéressantes sont concentrées à sec. On obtient 21,2 g de (Z),(R,S)-2-{4-[3-(6-éthoxyméthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)prop-2-én-1-yl]phénoxy}isobutyrate d'éthyle, sous forme de gomme. Rendement 80 %.

Le 6-éthoxyméthoxy-2-formyl-2,5,7,8-tétraméthyl chromane de départ a été préparé par réduction, à l'hydruide de diisobutyl aluminium de l'ester méthylique correspondant (huile n_D^{20°C} : 1,5207) lui-même préparé à partir de l'ester méthylique du Trolox et du chlorométhyl éthyléther dans le diméthylformamide en présence de HNa.

Dans un ballon muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 5,1 g (0,01 mole) de (Z),(R,S)-2-{4-[3-(6-éthoxyméthoxy-2,5,7,8-tétraméthyl chroman-2-yl)prop-2-én-1-yl]phénoxy}isobutyrate d'éthyle ci-dessus préparé, 100 ml d'éthanol et 20 ml d'acide chlorhydrique normal. On porte au reflux pendant 3 heures et abandonne une nuit à température ambiante. On concentre à sec, reprend le résidu dans l'éther éthylique, lave avec une solution saturée de chlo-

sure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est repris dans 200 ml d'éthanol auquel on ajoute 20 ml de soude N. On abandonne 20 heures à température ambiante et concentre à sec. Le résidu est repris par 21 ml d'HCl/N. On extrait à l'éther éthylique plusieurs fois. Les phases étherées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. On concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 500 ml de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange de CH_2Cl_2 et d'acétone (90-10). Les fractions intéressantes sont concentrées à sec. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éther éthylique. On ajoute 0,5 g de tert-butylamine. On concentre à sec et triture dans l'éther de pétrole. On observe une cristallisation. On essore, lave à l'éther de pétrole, sèche à 50 °C sous 133 Pa. On obtient 2,7 g de (Z),(R,S)-2-[4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)prop-2-én-1-yl]phénoxy]isobutyrate de tert-butylamine, P.F (cap) : 125-128°C Rendement : 63 %.

Exemples 16-17

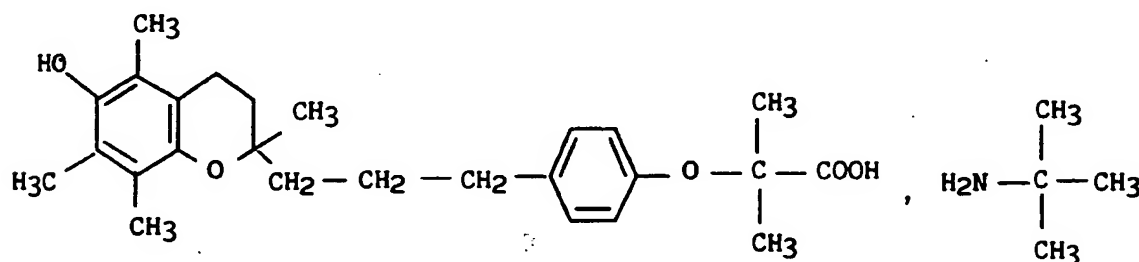
En opérant comme décrit dans l'exemple 15, ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

16) l'acide (Z)-2-[4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)prop-2-én-1-yl]phénoxy]isobutyrique, P.F. (cap) : 111-114 °C (éther de pétrole).

17) le (Z),(R,S)-2-[4-[6-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)hex-5-én-1-yl]phénoxy] isobutyrate de sodium, (lyophilisat).

Exemple 18

(R,S)-2-[4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)propyl]phénoxy] isobutyrate de tert-butylamine



Dans un appareil à hydrogéner de Parr, on introduit 4,05 g (0,079 mole) de (Z),(R,S)-2-[4-[3-(6-éthoxyméthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)prop-2-én-1-yl]phénoxy]isobutyrate d'éthyle, 80 ml d'éthanol et 0,45 g de charbon palladié à 5 %. On hydrogène sous une pression de $5 \cdot 10^5$ Pa, à 50 °C pendant 20 heures. On filtre et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 170 cm^3 de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (96-4). Les fractions intéressantes sont concentrées à sec. On obtient 2,7 g de (R,S)-2-[4-[3-(6-éthoxyméthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)-propyl]phénoxy] isobutyrate d'éthyle, sous forme de produit gom-
meux.

Dans un ballon muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 6,0 g (0,012 mole) de (R,S)-2-[4-[3-(6-éthoxyméthoxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)propyl]phénoxy] isobutyrate d'éthyle, précédemment obtenu, 100 ml d'éthanol et 20 ml d'HCl/N. On porte au reflux pendant 3 heures. On concentre à sec. On reprend le résidu dans l'éther éthylique, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est repris dans 250 ml d'éthanol. On ajoute 25 ml de soude N et abandonne une nuit à température ambiante. On neutralise par 25 ml d'HCl/N et concentre à sec. Le résidu est repris dans l'éther éthylique, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et concentré à sec.

Le résidu est chromatographié sur 450 cm^3 de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange de toluène et d'acétone (95-5). Les fractions intéressantes sont concentrées à une température inférieure à 45 °C. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éther.

On ajoute 0,35 g de tert-butylamine. On dilue progressivement avec 80 ml d'éther de pétrole. On abandonne une nuit au réfrigérateur, essore les cristaux, lave à l'éther de pétrole et sèche à 40 °C sous 133 Pa. On obtient 1,4 g de (R,S)-2-[4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)propyl]phénoxy] isobutyrate de tert-butylamine, P.F (cap) : 115-118 °C. Rendement : 23 %.

Exemples 19-22

En opérant comme décrit dans l'exemple 18, ont été préparés les composés objet des exemples suivants :

19) le (R,S)-2-[4-[6-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)hexyl]phénoxy]-2-méthylpropionate de sodium, (lyophilisat).

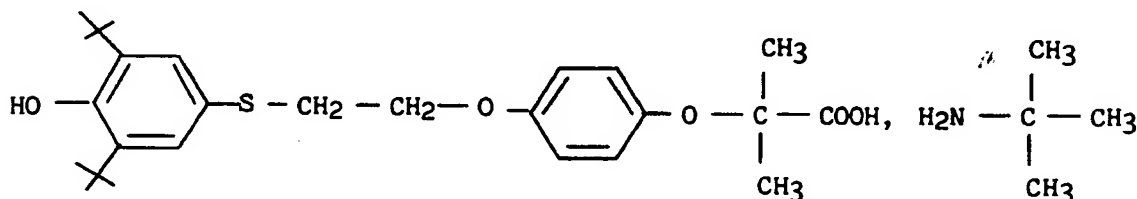
20) l'acide 2-[4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)propyl]phénoxy]isobutyrique, P.F (cap) : 82-83 °C (éther éthylique).

21) le 2-[4-chloro-3-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)propyl]phénoxy]isobutyrate de sodium (lyophilisat).

22) le (R,S) 2-[4-chloro-3-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydrobenzopyran-2-yl)propyl]phénoxy]isobutyrate de sodium, (lyophilisat).

Exemple 23

2-[4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butylphénylthio)éthoxy]phénoxy]isobutyrate de tert-butylamine.



Dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on introduit 6,7 g (0,03 mole) de 2-(4-hydroxyphénoxy)isobutyrate d'éthyle, 10,2 g (0,03 mole) de 2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butyl phénylthio) éthanol, 7,9 g (0,03 mole) de triphénylphosphine et 160 ml de tétrahydrofurane.

On refroidit à 5 °C et coule en une heure 5,2 g d'azodicarboxylate de diéthyle dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane.

On maintient l'agitation durant 7 heures à température ambiante, puis refroidit à 5 °C et ajoute à nouveau 7,9 g (0,03 mole) de triphénylphosphine puis 5,2 g (0,03 mole) d'azodicarboxylate de diéthyle.

On agite durant 16 heures à température ambiante puis concentre à sec à une température inférieure à 35 °C. On ajoute du cyclohexane et triture jusqu'à ce que l'on observe une cristallisation. On filtre et concentre à sec le filtrat. Le résidu est chromatographié sur 2 litres de silice Amicon/0,035-0,07 mm en éluant avec un mélange de dichlorométhane-cyclohexane (70-30). Les fractions retenues sont concentrées à sec et on obtient 4,5 g de 2-[4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butyl phénylthio)éthoxy]phénoxy]isobutyrate d'éthyle (Rendement : 27 %) sous forme de produit gommeux.

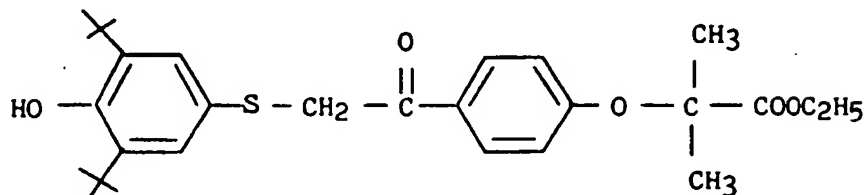
Dans un tricol de 250 ml, muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 4,47 g de 2-[4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénylthio)éthoxy]phénoxy]isobutyrate d'éthyle précédemment obtenu, 70 ml d'éthanol et 11 ml de solution normale d'hydroxyde de sodium.

On porte à reflux pendant 16 heures puis refroidit, neutralise avec 11 ml d'HCl N et concentre à sec. On reprend le résidu dans l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur 120 g de silice en éluant d'abord au dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane-acétone (95-5). Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 4,0 g d'acide 2-[4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénylthio)éthoxy]phénoxy]isobutyrique, sous forme de produit gommeux (Rendement : 95 %).

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 3,8 g (0,0073 mole) d'acide 2-[4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénylthio)éthoxy]phénoxy]isobutyrique, précédemment obtenu et 60 ml d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. On abandonne 20 heures à température ambiante. On fait passer un courant d'azote de façon à éliminer une partie de l'excès d'acide chlorhydrique. On concentre à sec sans chauffer puis reprend le résidu dans l'éther, lave plusieurs fois à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 300 ml de silice Amicon (0,035 - 0,07 mm) en éluant d'abord avec un mélange dichlorométhane-acétone (90-10). Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 2,9 g de produit gommeux que l'on dissout dans 30 ml de cyclohexane. On ajoute 0,45 g de tert-butylamine dissous dans 20 ml de cyclohexane, sèche à 50 °C sous 0,5 torr et obtient 2,8 g de 2-[4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butylphénylthio)éthoxy]phénoxy]isobutyrate de tert-butylamine fondant (cap) à 157-159 °C (Rendement : 72 %).

Exemple 24

2-[4-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénylthio)-1-oxoéthylphénoxy] isobutyrate d'éthyle :



Dans un tricol muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 9,6 g (0,04 mole) de 4-hydroxy-3,5-ditert-butyl phénylthiol, 13,2 g de 2-(4-bromoacétylphénoxy) isobutyrate d'éthyle, 5,6 g de carbonate de potassium et 180 ml d'acétone. On agite 3 jours à température ambiante. On filtre et concentre à sec. Le résidu est repris dans le dichlorométhane. On lave la solution avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 %. On sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 2 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane (50/50). Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 15,74 g de 2-[4-[1-oxo-2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butyl phénylthio)éthyl]phénoxy] isobutyrate d'éthyle sous forme de gomme non cristallisée (Rendement : 81 %).

Le 2-(4-bromoacétylphénoxy) isobutyrate d'éthyle, utilisé comme matière première a été préparé comme suit :

Dans un tricol muni d'une agitation, on introduit 10 g (0,04 mole) de 2-(4-acétylphénoxy)isobutyrate d'éthyle et 100 ml de tétrahydrofurane. On ajoute en 1 heure 19,9 g d'hydrotribromure de pyrrolidone en solution dans 400 ml de tétrahydrofurane à température inférieure à 25 °C. On agite 20 heures à température ambiante. On filtre et concentre à sec sans dépasser 40 °C. On reprend le résidu dans le dichlorométhane, lave avec une solution à 10 % de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 1,2 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-cyclohexane (80/20). Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 7,85 g de 4-(2-bromoacétylphénoxy)isobutyrate d'éthyle sous forme de liquide épais (Rendement : 60 %).

Le 2-(4-acétylphénoxy)isobutyrate d'éthyle de départ a lui-même été préparé comme suit :

Dans un tricol muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 54,4 g de 4-hydroxy acétophénone, 375 ml de 2-bromo isobutyrate d'éthyle, 175 g de carbonate de potassium, 1,2 l de méthylisobutyl cétone et 3 g d'iodure de potassium. On porte au reflux 20 heures, puis refroidit, filtre et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur 4 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 100g de 2-(4-acétylphénoxy)isobutyrate d'éthyle sous forme de liquide épais (Rendement quantitatif).

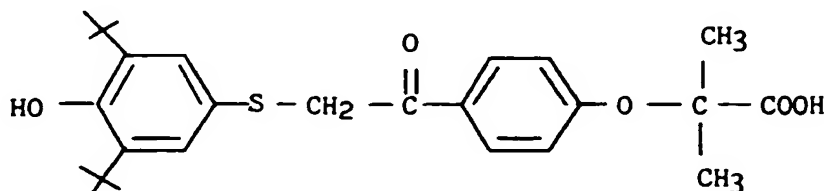
Exemple 25

En opérant par analogie avec l'exemple 24, a été préparé le composé suivant :

le 2-[4-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-oxoéthyl]phénoxy] isobutyrate d'éthyle, PF (K) : 117 °C (cyclohexane).

Exemple 26

L'acide 2-[4-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénylthio)-1-oxoéthyl]phénoxy] isobutyrique :



Dans un ballon muni d'une agitation magnétique, on introduit 4,86 g (0,01 mole) de 2-[4-[1-oxo-2-(4-hydroxy-3,5-

ditert-butylphénylthio)éthyl] phénoxy} isobutyrate d'éthyle, 70 ml d'éthanol et 12 ml de solution normale de soude. On porte à reflux 1 heure 30, puis refroidit, neutralise par 12 ml de solution normale d'acide chlorhydrique et concentre à sec. Le résidu est repris dans l'éther. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 300 ml de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant d'abord avec du dichlorométhane pur puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97-3).

Les fractions retenues sont concentrées à sec. Le résidu est trituré dans l'éther de pétrole et séché à température inférieure à 40 °C. On obtient 1,5 g de l'acide 2-[4-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénoxythio)éthyl] phénoxy} isobutyrique, PF (K) : 141 °C (Rendement : 33 %).

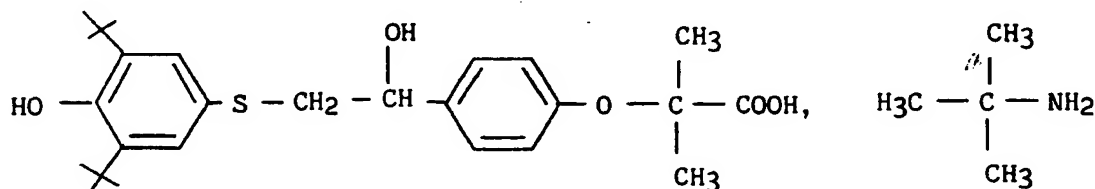
Exemple 27

En opérant par analogie avec l'exemple 26, a été préparé le composé suivant :

Le 2-[4-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénoxy)-1-oxoéthyl]phénoxy} isobutyrate de tert-butylamine, PF (cap) : 162-165 °C.

Exemple 28

Le (R,S)-2-[4-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénylthio)-1-hydroxyéthyl] phénoxy} isobutyrate de tert-butylamine :

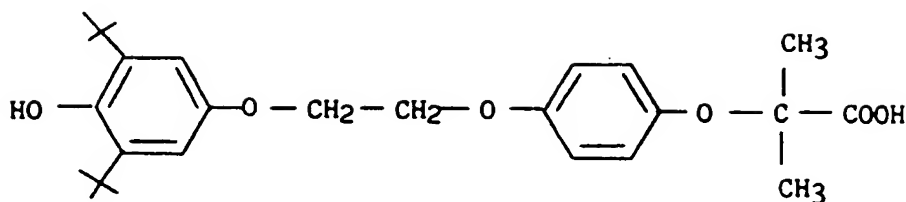


Dans un tricol de 250 ml muni d'une agitation et d'une ampoule de coulée, on introduit 4,86 g (0,01 mole) de 2-[4-[1-oxo-2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butyl phénylthio)éthyl] phénoxy} isobutyrate d'éthyle et 50 ml de tétrahydrofurane. On ajoute à 5 °C, 0,5 g de borohydrure de sodium puis 3,5 ml d'eau. On agite 1 heure à température ambiante. On refroidit à 5 °C et ajoute à nouveau 0,5 g de borohydrure de sodium. On agit 4 heures à température ambiante, puis concentre à sec à température inférieure à 40 °C. On reprend dans le dichlorométhane et lave avec une solution à 10 % de bicarbonate de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 400 ml de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions retenues sont concentrées à sec et l'on obtient 4,2 g de (R,S)-2-[4-[1-hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butylphénylthio)éthyl] phénoxy} isobutyrate d'éthyle (Rendement : 86 %) sous forme de produit gommeux.

Ce produit est repris dans 84 ml d'éthanol. On ajoute 10 ml de soude N et abandonne 72 heures à température ambiante. On ajoute 11 ml d'acide chlorhydrique N et on concentre à sec à température inférieure à 35 °C. Le résidu est repris dans l'éther éthylique. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant d'abord au dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane-acétone (97-3). Les fractions retenues sont concentrées à sec. Le résidu est repris dans l'eau. On ajoute 0,35 g de tert-butylamine. La solution aqueuse est extraite à l'éther de pétrole, puis est lyophilisée. On obtient 1,8 g de (R,S)-2-[4-[1-hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butyl phénylthio)éthyl]phénoxy} isobutyrate de tert-butyl amine sous forme de lyophilisat (Rendement : 39 %).

Exemple 29

L'acide 2-[4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthoxy]phénoxy} isobutyrique :



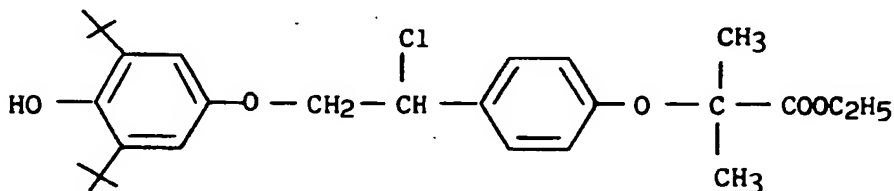
Dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on introduit 6,6 g (0,0293 mole) de 2-(4-hydroxyphénoxy) isobutyrate d'éthyle, 7,7 g de triphénylphosphine et 160 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 5 °C et on coule 5,1 g d'azadicarboxylate de diéthyle dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane à température inférieure à 10 °C. On agite 1 heure à 5 °C. On ajoute 9,5 g de 2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthanol dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane. On agite 1 heure à 5 °C puis 20 heures à température ambiante. On concentre à sec à température inférieure à 30 °C. Le résidu est trituré dans le cyclohexane et filtré. Le filtrat est concentré à sec puis chromatographié sur 2,9 l de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-cyclohexane (80-20). Les fractions retenues sont concentrées à sec. Le 2-{4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthoxy]phénoxy} isobutyrate d'éthyle, cristallise, PF (K) : 74 °C (Rendement : 31 %).

Dans un tricol de 250 ml, muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 4,8 g de 2-{4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthoxy]phénoxy} isobutyrate d'éthyle obtenu précédemment, 70 ml d'éthanol et 12 ml de soude N. On porte au reflux 16 heures, on refroidit, neutralise par 12,2 ml d'HCIN, puis concentre à sec. On reprend le résidu dans l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur 300 ml de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant d'abord au dichlorométhane pur puis avec un mélange dichlorométhane-acétone (85-15). Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 4,25 g d'acide 2-{4-[2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthoxy]phénoxy} isobutyrique sous forme de gomme (Rendement : 94 %).

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 4 g de l'acide ci-dessus obtenu et 60 ml d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On abandonne 24 heures à température ambiante. On fait passer un courant d'azote de façon à éliminer une partie de l'excès d'acide chlorhydrique. On concentre à sec à température inférieure à 35 °C. Le résidu est repris dans l'éther éthylique, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et concentré à sec à température inférieure à 35 °C. Le résidu est chromatographié sur 120 g de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant d'abord au dichlorométhane pur puis avec un mélange dichlorométhane-acétone (90-10). Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 2,85 g d'acide 2-{4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthoxy]phénoxy} isobutyrique qui fond à 124 °C (Rendement : 81 %).

Exemple 30

(R,S)-2-{4-[1-chloro-2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrate d'éthyle.



Dans un tricol muni d'une agitation, on introduit 5,8 g (0,011 mole) de 2-{4-[1-oxo-2-(4-éthoxyméthoxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrate d'éthyle et 58 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 5 °C puis on ajoute 0,417 g de borohydrure de sodium et 3 ml d'eau. On agite 2 heures à 5 °C puis 20 heures à température ambiante. On concentre à sec à température inférieure à 30 °C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, lavé avec une solution à 10 % de bicarbonate de sodium, séché sur sulfate de sodium et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur 450 ml de silice Amicon (0,035-0,070 mm) en éluant d'abord avec du dichlorométhane pur puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle. Les fractions retenues sont concentrées à sec. On obtient 3,6 g de (R,S)-2-{4-[1-hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butylphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrate d'éthyle sous forme de gomme (Rendement

: 62 %).

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 6,2 g de l'hydroxyester préparé précédemment (0,0117 mole) et 100 ml d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On abandonne 24 heures à température ambiante. On fait passer un courant d'azote de façon à éliminer une partie de l'excès d'acide chlorhydrique puis on concentre à sec à température inférieure à 30 °C. Le résidu est repris dans l'éther, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur 450 ml de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane-cyclohexane. Les fractions retenues sont concentrées à sec et le résidu est trituré dans l'éther de pétrole. On essore les cristaux et sèche à 50 °C sous 0,5 torr. On obtient 2,5 g de (R,S)-2-{4-[1-chloro-2-(4-hydroxy-3,5-ditert-butyl phénoxy) éthyl] phénoxy} isobutyrate d'éthyle, PF (cap) : 80-81 °C (Rendement = 43 %).

Exemple 31

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'action des dérivés de la présente invention a été démontrée sur des LDL humaines et animales. L'activité inhibitrice des composés vis à vis de la modification oxydative des LDL, induite par le sulfate de cuivre et par des cellules endothéliales d'aorte de lapin, a été démontrée tant in vitro (sur les LDL humaines) qu'après administration par voie orale chez le lapin Watanabe. L'activité des composés a été testée de façon comparative au probucol et à la vitamine E pris comme produits de référence.

1. ETUDE IN VITRO

1.1 Matériel et méthodes

1.1.1 Modification des LDL par le sulfate de cuivre

Les LDL humaines sont incubées 24 heures en présence de sulfate de cuivre ($5 \cdot 10^{-6}$ M) et en absence ou en présence des composés testés (10^{-9} M à 10^{-4} M).

Après incubation, la peroxydation des LDL est évaluée par électrophorèse sur gel d'agar et par la formation de l'un des produits de la peroxydation lipidique : le malondialdéhyde (MDA) (Parthasarathy S., Young S.G., Witztum J.L., Pittman R.C., et Steinberg D.; J. Clin. Invest. **77**; 641-644, 1986).

L'activité des composés testés est évaluée par le calcul des concentrations réduisant de 50 % (IC₅₀) la production de MDA par rapport aux expériences contrôles en absence de produit.

1.1.2 Modification des LDL par les cellules endothéliales

Les LDL humaines sont incubées 24 heures en présence de cellules endothéliales d'aorte de lapin (lignée RECL B4 fournie par le Professeur Steinberg, USA), et en absence ou en présence des composés testés (10^{-9} M à 10^{-4} M). Après incubation, la peroxydation des LDL est évaluée par électrophorèse sur gel d'agar et par la formation de l'un des produits de la peroxydation lipidique : le malondialdéhyde (MDA) (Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., et Steinberg D.; Proc. Nat. Acad. Sci. USA **81**. 3883-3887, 1984).

L'activité des composés testés est évaluée par le calcul des concentrations réduisant de 50 % (IC₅₀) la production de MDA par rapport aux expériences contrôles en absence de produit.

1.2 Résultats

1.2.1 Effet sur la modification des LDL

Le tableau A rassemble les IC₅₀, appréciant le pouvoir inhibiteur de la peroxydation lipidique des LDL humaines, obtenues avec un échantillon des composés de l'invention et les produits de référence : probucol et vitamine E, sur les deux tests d'incubation d'oxydation des LDL : par le sulfate de cuivre (Cu^{2+}) ou par les cellules endothéliales (EC).

TABLEAU A

COMPOSES	IC50 (M)	
	Cu ²⁺	EC
Exemple 1	5.10 ⁻⁸	3.10 ⁻⁹
Exemple 3	9.10 ⁻⁸	
Exemple 4	3.10 ⁻⁸	
Exemple 5	4.10 ⁻⁸	
Exemple 9	5.10 ⁻⁷	
Exemple 10	2.10 ⁻⁸	7.10 ⁻⁹
Exemple 15	4.10 ⁻⁸	
Exemple 18	6.10 ⁻⁸	
PROBUCOL	3.10 ⁻⁶	4.10 ⁻⁶
VITAMINE E	>10 ⁻⁴	4.10 ⁻⁶

Ces résultats indiquent clairement la plus grande puissance notamment des composés des exemples 1, 3, 4 et 5 par rapport au probucol ou à la vitamine E à protéger les LDL humaines vis à vis des modifications induites par le sulfate de cuivre et les cellules endothéliales.

Ces composés, dont les IC50 vis à vis de la peroxydation induite par le sulfate de cuivre (5.10⁻⁶ M) se situent entre 2.10⁻⁸ et 5.10⁻⁷, sont 100 fois plus puissants que le probucol sur ce test ; concernant le test utilisant les cellules endothéliales, le dérivé concernant l'exemple 1, avec une IC50 de 3.10⁻⁹ M, s'avère 1000 fois plus puissant que le probucol.

A titre d'exemple, les effets du composé de l'exemple 1 ont été illustré par les figures 1 et 2 ci-après :

Figure 1

Peroxydation des LDL par le CuSO_4 $5 \cdot 10^{-6}$ M

Comparaison des effets du probucol et du composé de l'exemple 1

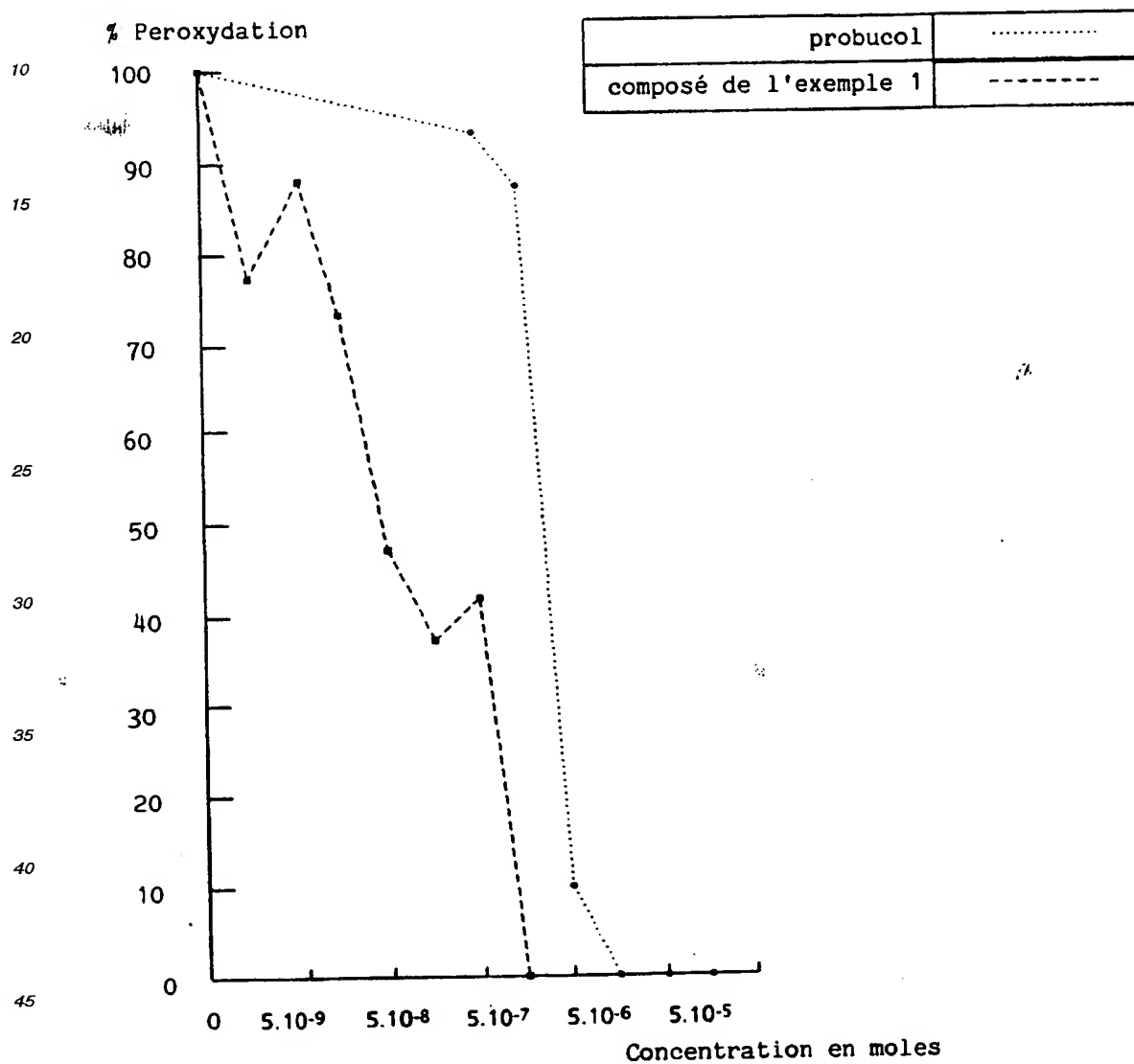
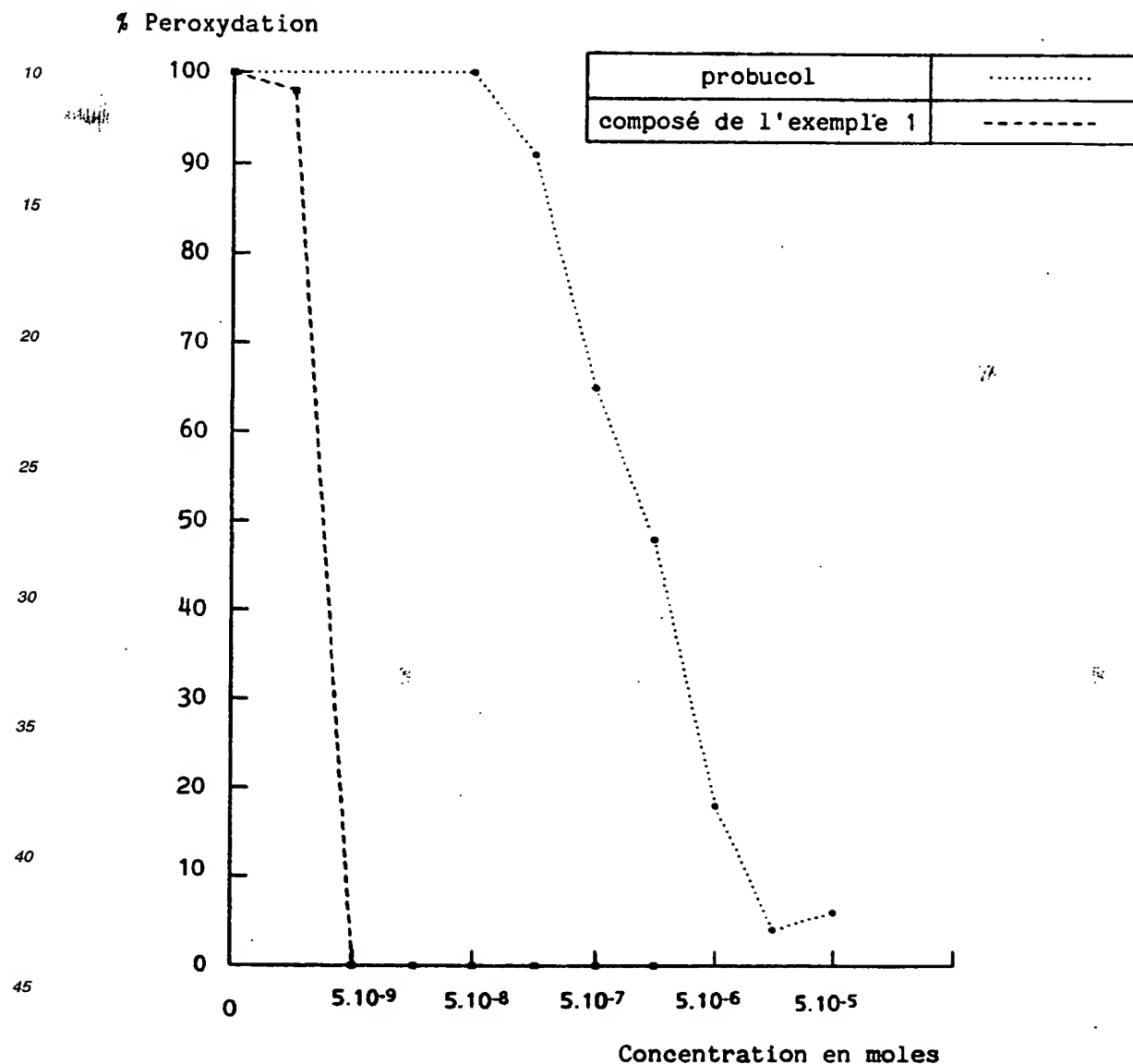


Figure 2

Peroxydation des LDL par les cellules endothéliales
 Comparaison des effets du probucol et du composé de l'exemple 1



2. ETUDE EX VIVO

2.1 Matériels et méthodes

Des lapins Watanabe (lapins génétiquement hyperlipidémiques), de poids variant de 3 kg à 5 kg, sont utilisés. Les animaux sont traités par voie orale soit par le véhicule des composés testés (groupe contrôle) soit par les produits testés à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 3 jours.

En fin de traitement, les LDL de ces animaux sont préparées par ultracentrifugation et soumises à une oxydation par le sulfate de cuivre ($5 \cdot 10^{-6}$ M). La peroxydation lipidique des LDL est appréciée, après différents temps d'incubation avec le sulfate de cuivre (de 2 à 24 heures) par la mesure de la formation de MDA.

2.2 Résultats

Le tableau B rassemble les valeurs de production de MDA selon le temps d'incubation avec le sulfate de cuivre des LDL provenant des animaux contrôles et traités par le composé de l'exemple 1 à différentes doses ou le probucol.

TABLEAU B

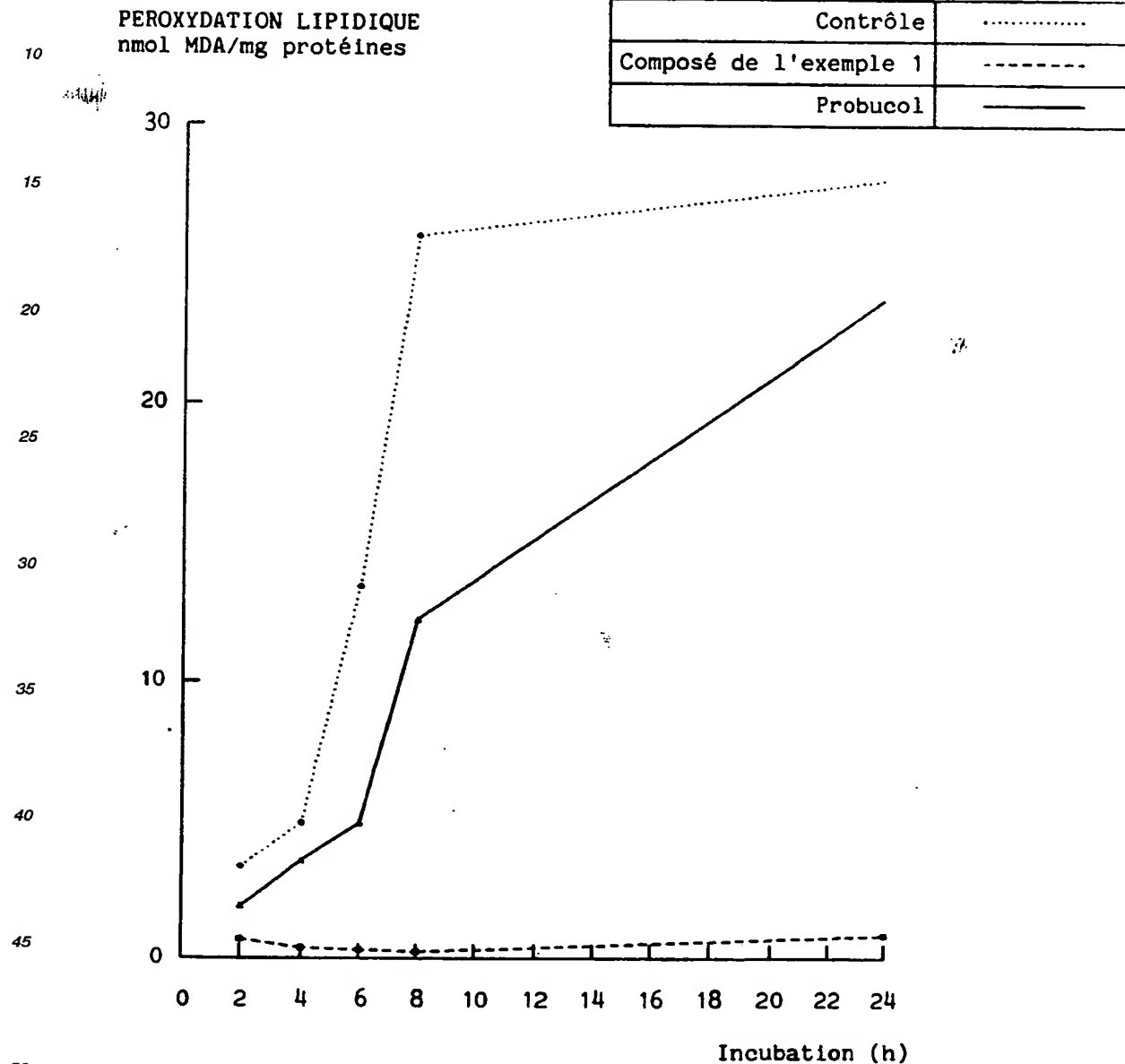
Production de MDA (nmol/mg protéines)						
COMPOSES	NOMBRE D'ANIMAUX	Temps d'incubation des LDL avec le sulfate de cuivre (heures)				
		2	4	6	8	24
Contrôle	6	$3,31 \pm 0,41$	$4,84 \pm 0,59$	$13,41 \pm 2,29$	$26,04 \pm 2,82$	$28,06 \pm 2,87$
Exemple 1 50 mg/kg/j	4	$0,66 \pm 0,31$	$0,35 \pm 0,35$	$0,31 \pm 0,18$	$0,26 \pm 0,26$	$0,86 \pm 0,32$
Probucol 250 mg/kg/j	5	$1,85 \pm 0,27$	$3,50 \pm 0,27$	$4,90 \pm 0,89$	$12,26 \pm 2,45$	$23,81 \pm 0,37$

D'après ces résultats, également illustrés par la figure 3, la peroxydation des LDL des lapins Watanabe traités par le probucol à la dose de 250 mg/kg/j est retardée d'environ 2 heures par rapport à celle des animaux contrôles.

Le composé de l'exemple 1, dans les mêmes conditions expérimentales, inhibe complètement la peroxydation des LDL induite par le sulfate de cuivre dès la dose de 50 mg/kg/jour.

Figure 3

Comparaison des effets du probucol et du composé de l'exemple 1 administrés per os sur la modification des LDL de lapins Watanabe

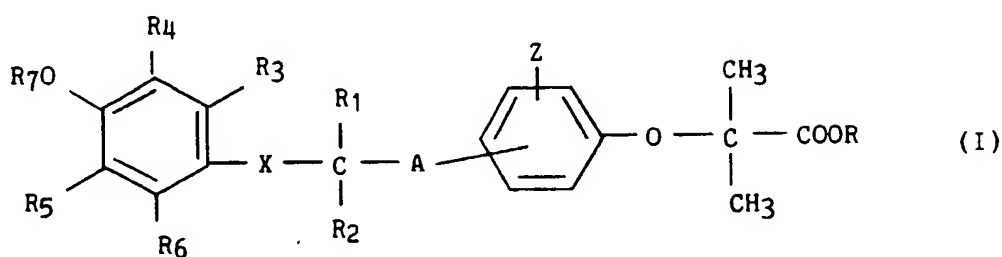


3. CONCLUSION

Les résultats rapportés démontrent d'une part que les composés de l'invention protègent les LDL humaines in vitro vis à vis des modifications oxydatives de manière beaucoup plus puissante que le probucol et la vitamine E, d'autre part qu'après administration chez l'animal, par voie orale, ces composés provoquent une protection des LDL très nettement supérieure et de plus longue durée d'action par rapport au probucol.

Revendications

1. Les acides et esters phénoxy isobutyriques substitués de formule I :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou une liaison simple ;
- A représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 9 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée renfermant éventuellement une double liaison, un radical cyclopropyle, un atome d'oxygène ou un radical carbonyle, ou éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy ;
- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un ou deux radicaux hydroxy ;
- R₁ et R₃ :
 - représentent chacun simultanément un atome d'hydrogène, ou
 - forment ensemble un pont (CH₂)_n dans lequel n prend les valeurs 1 ou 2, ou
 - R₁ représente :
 - un radical méthyle, ou
 - une liaison simple formant une double liaison avec le groupe A lorsque celui-ci est un radical hydrocarboné, et
 - dans chacun de ces cas, simultanément R₃ représente un atome d'hydrogène ;
- R₂ et R₆, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur labile tel que par exemple un radical CH₃CO-, C₂H₅O-CH₂- ou benzyle ; et
- Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle ou alkoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

et, quand ils existent, les énantiomères et diastéréoisomères correspondants, ainsi que les sels physiologiquement tolérables des composés I avec des bases appropriées.

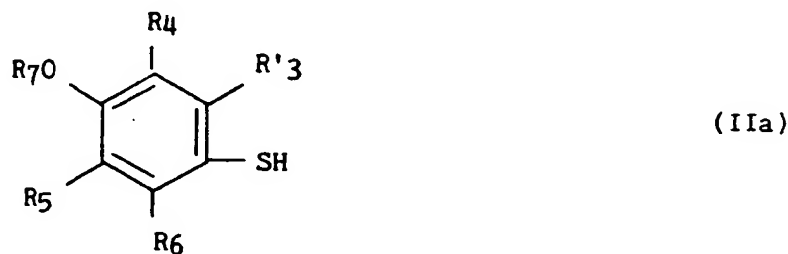
2. L'acide 2-{4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthio)éthyl]phénoxy} isobutyrique.
3. L'acide 2-{4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénylthio)éthyl]phénoxy} isobutyrique.
4. L'acide 2-{4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthiométhyl)phénoxy] isobutyrique.
5. Le sel de tert-butylamine de l'acide 2-{4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylthio)propyl]phénoxy}isobutyrique.
6. L'acide 2-{4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-triméthylphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrique.
7. L'acide 2-{4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénoxy)éthyl]phénoxy} isobutyrique.
8. Le (Z),(R,S)-2-{4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)prop-2-én-1-yl]phénoxy}isobutyrate de tert-butylamine.

9. Le (R,S)-2-[4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl)propyl] phénoxy]isobutyrate de tert-butylamine.

10. Le procédé de préparation des composés de la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir :

a)

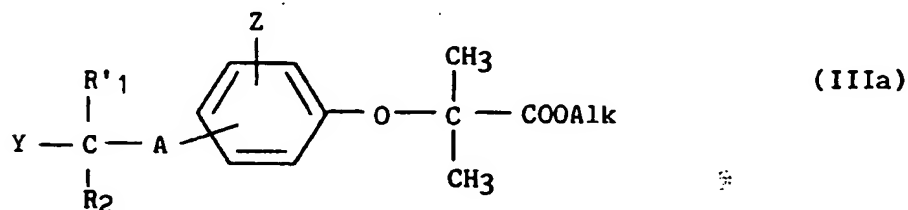
soit un composé de formule IIa :



dans laquelle :

- R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations définies dans la revendication 1, et
- R'₃ représente un atome d'hydrogène

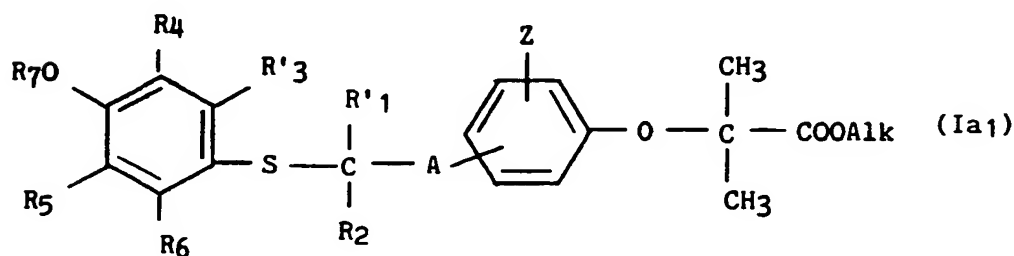
avec un composé de formule IIIa :



dans laquelle :

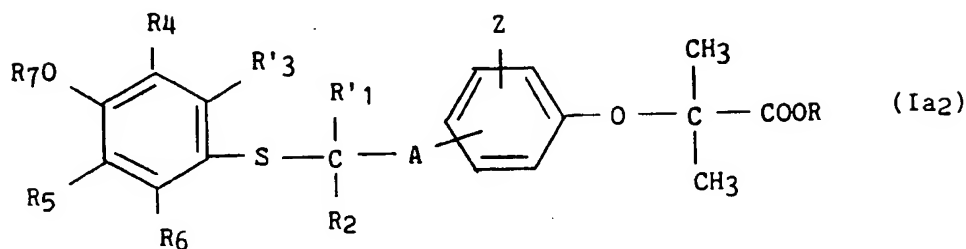
- R₂, A et Z ont les significations définies dans la revendication 1 ;
- R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- Alk représente un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et
- Y représente un atome de chlore ou de brome ;

pour obtenir un composé de formule Ia₁ :



dans laquelle R'₁, R₂, R'₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z et Alk ont les significations précédemment définies, lequel composé Ia₁ est, selon la nature de R₇, transformé, par des méthodes séquentielles de

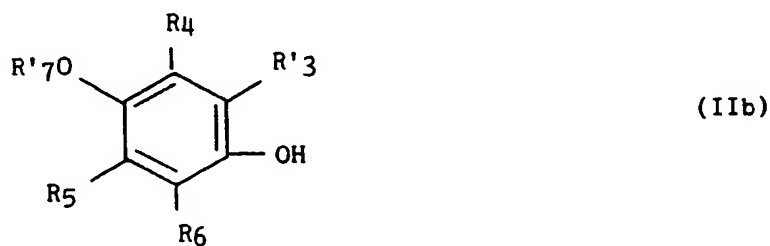
saponification, hydrolyse ou hydrogénéolyse, en un composé de formule Ia₂ :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z et R ont les significations définies dans la revendication 1,

b)

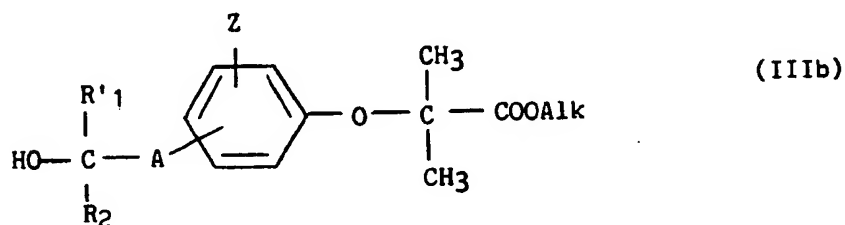
soit un composé de formule IIb :



dans laquelle :

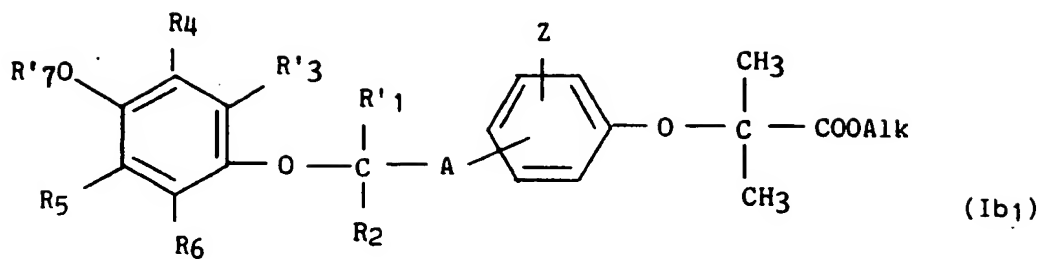
- R₃, R₄, R₅ et R₆ ont les significations précédemment définies ;
- R₇ représente un groupement protecteur labile tel que : CH₃CO-, C₂H₅-O-CH₂- ou benzyle ;

avec un composé de formule IIIb :



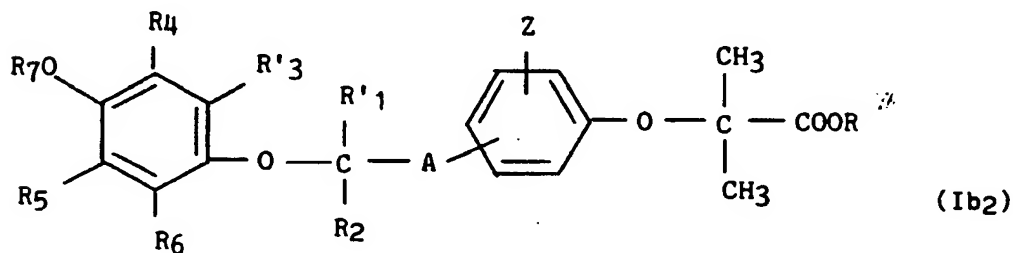
dans laquelle R₁, R₂, A, Z et Alk ont les significations précédemment définies,

pour obtenir un composé de formule Ib₁ :



dans laquelle R'₁, R₂, R'₃, R₄, R₅, R₆, R'₇, A, Z et Alk ont les significations précédemment définies,

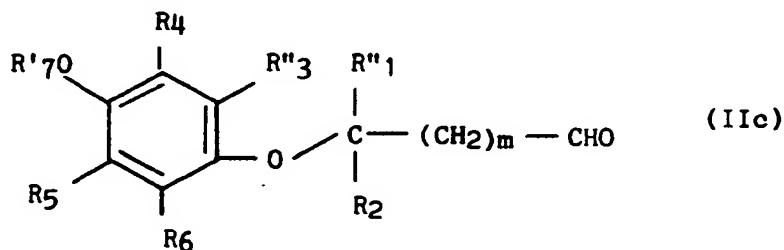
15 lequel composé de formule Ib₁ est, selon la nature de R'₇, transformé par des méthodes séquentielles de saponification, hydrolyse ou hydrogénolyse en un composé de formule Ib₂ :



30 dans laquelle R'₁, R₂, R'₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z et R ont les significations précédemment définies ;

c)

soit un composé de formule IIc :



45 dans laquelle :

- R₂, R₄, R₅, R₆ et R'₇ ont les significations précédemment définies,
- R''₁ et R''₃ représentent ensemble un pont (CH₂)_n dans lequel n prend la signification définie dans la
- 50 revendication 1, et
- m représente zéro ou un nombre entier de 1 à 5 ;

avec un composé de formule IIIC :



- Alk et Z et Y ont les significations précédemment définies,
- A₁ représente une liaison simple où un radical hydrocarboné contenant de 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

4.



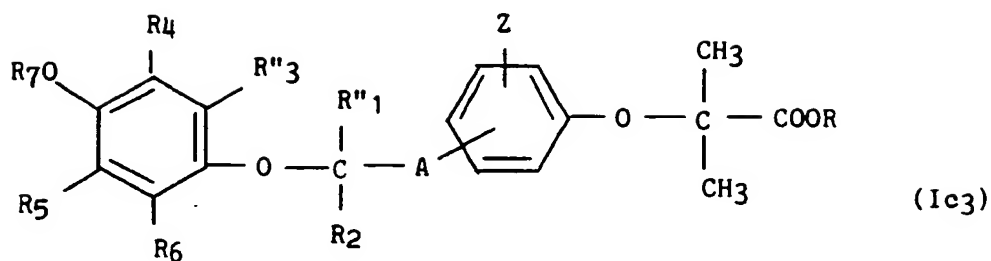
35

- Rⁿ₁, R₂, Rⁿ₃, R₄, R₅, R₆, Rⁿ₇, m, Z et Alk ont les significations précédemment définies, et
- A₂ représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant 1 ou 2 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

lequel composé de formule lc_1 est réduit pour obtenir le composé de formule lc_2 :

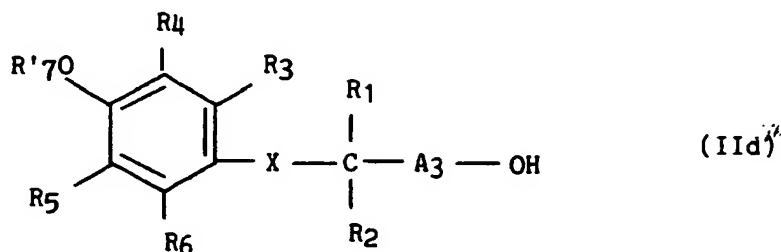


dans laquelle R''_1 , R_2 , R''_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_7 , A, Z et Alk ont les significations précédemment définies ;
lequel composé de formule Ic₂ est, selon la nature de R'_7 , transformé par des méthodes séquentielles de saponification, hydrolyse ou hydrogénolyse en un composé de formule Ic₃ :



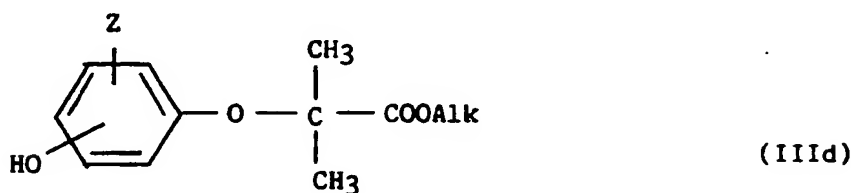
dans laquelle R''₁, R₂, R''₃, R₄, R₅, R₆, R'₇, A, Z et R ont les significations précédemment définies.

d) soit un composé de formule II d) :

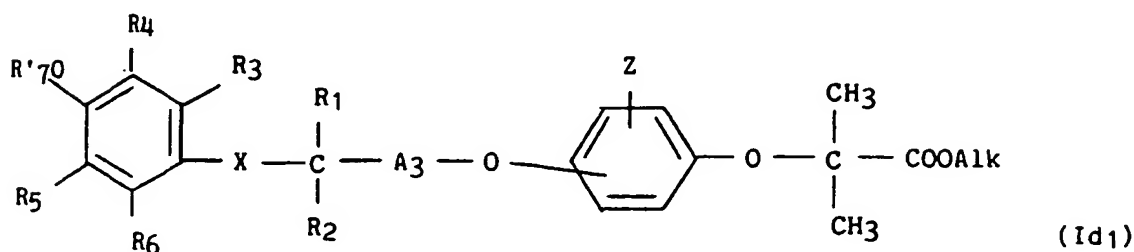


dans laquelle :

- 30
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₇ et X ont les significations précédemment définies, et
 - A₃ représente une liaison simple ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 9 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- avec un composé de formule III d) :

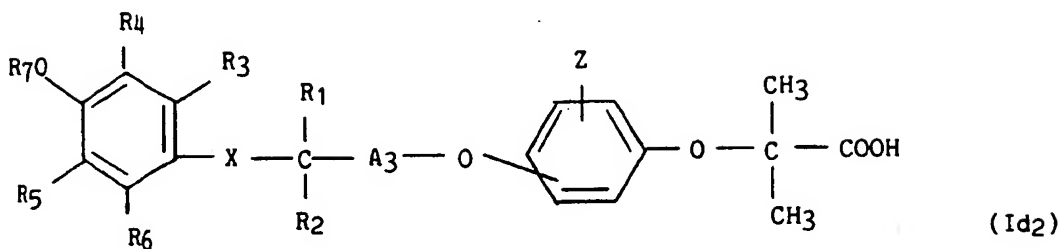


dans laquelle Z et Alk ont les significations précédemment définies,
pour obtenir un composé de formule Id₁ :



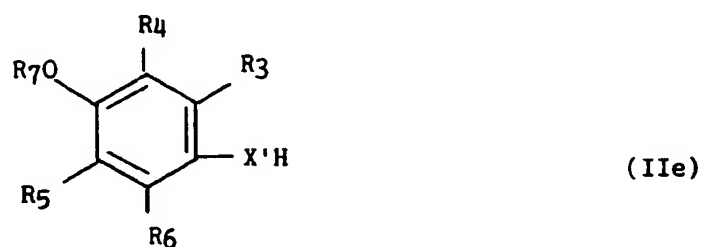
dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₇, X, A₃ et Alk ont les significations précédemment définies;
lequel composé de formule Id₁ ci-dessus défini peut être saponifié, hydrogénéolysé ou hydrolysé

pour donner l'acide correspondant de formule Id₂ :



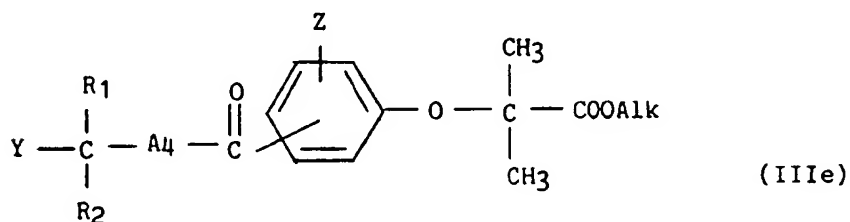
dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, A₃ et Z ont les significations précédemment définies ;

e) soit un composé de formule IIe :



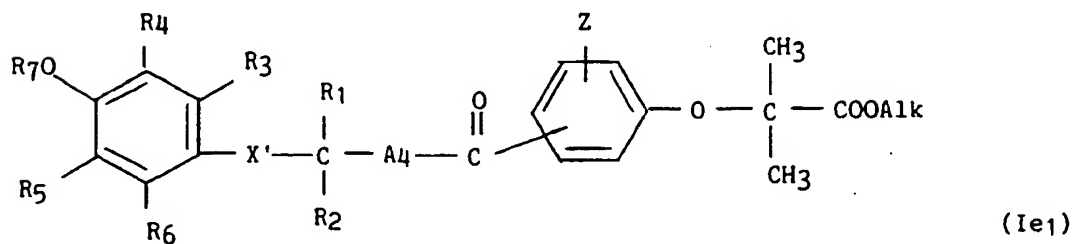
dans laquelle :

- R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations précédemment définies, et
 - X' représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- avec un composé de formule IIIe :

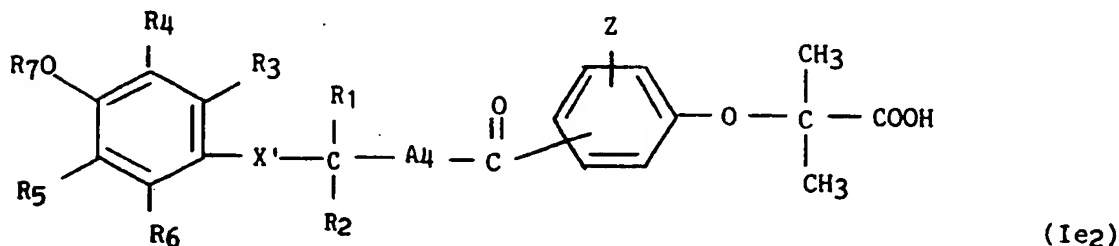


dans laquelle :

- Y, R₁, R₂, Z et Alk ont les significations précédemment définies, et
 - A₄ représente une liaison simple ou une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 8 atomes de carbone ;
- pour obtenir un composé de formule Ie₁ :

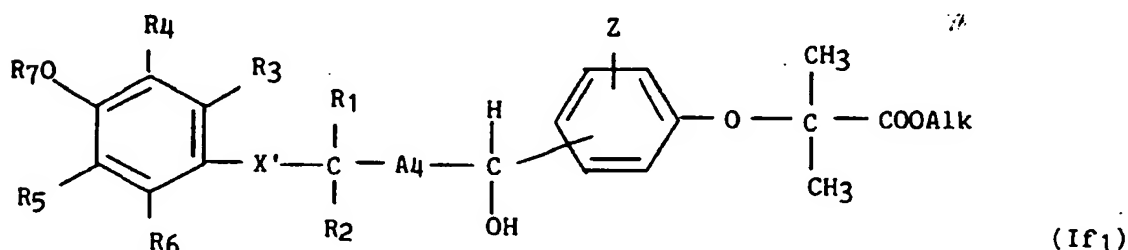


dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X', A_4, Z$ et Alk ont les significations précédemment définies ;
lequel composé de formule $1e_1$ ci-dessus défini peut être saponifié pour donner l'acide correspondant de formule $1e_2$:



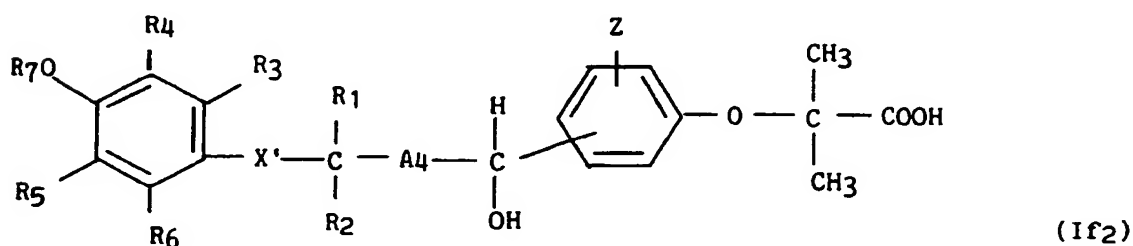
15 dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X', A_4$ et Z ont les significations précédemment définies ;

f) soit le composé de formule $1e_1$ précédemment défini avec un réducteur chimique tel que par exemple le borohydrure de sodium ou avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation pour obtenir le composé de formule $1f_1$:



dans laquelle :

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X', A_4, Z$ et Alk ont les significations précédemment définies,
lequel composé de formule $1f_1$ ci-dessus défini peut être saponifié pour donner l'acide correspondant de formule $1f_2$:



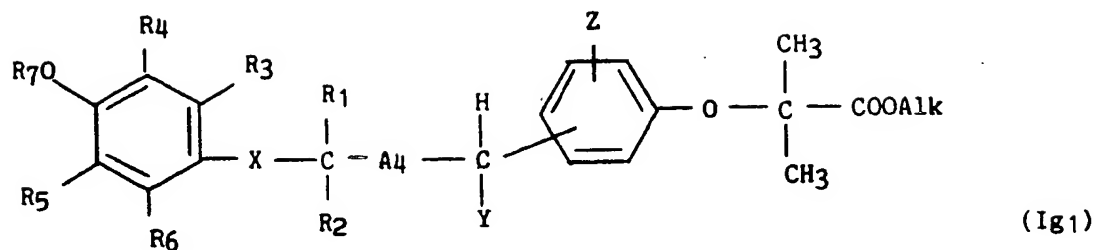
dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X', A_4$ et Z ont les significations précédemment définies ;

- g) soit un composé de formule $1f_1$ ci-dessus défini,
avec un hydracide de formule IV :

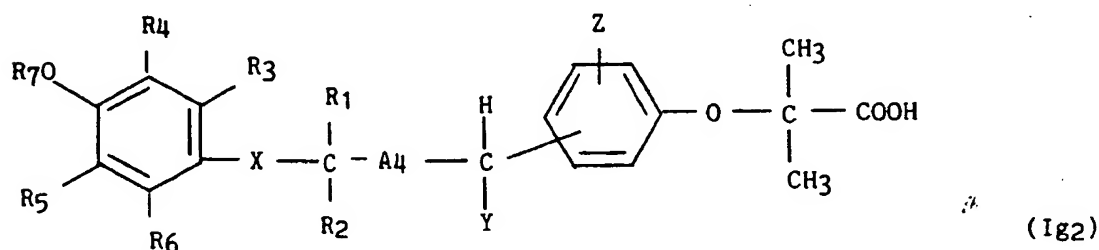


(IV)

55 dans laquelle Y a la signification précédemment définie,
pour obtenir un composé de formule $1g_1$:



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A_4 , Y , Z et Alk ont les significations précédemment définies, lequel composé Ig_1 ci-dessus défini est hydrolysé pour donner l'acide correspondant de formule Ig_2 :



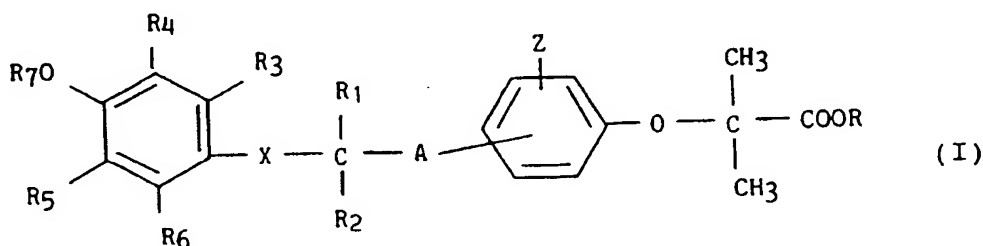
25 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A_4 , Y et Z ont les significations précédemment définies. L'ensemble des composés de formule Ia_1 , Ia_2 , Ib_1 , Ib_2 , Ic_1 , Ic_2 , Ic_3 , Id_1 , Id_2 , Ie_1 , Ie_2 , If_1 , If_2 , Ig_1 , Ig_2 forme l'ensemble des composés de formule I.

30 11. Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 avec des excipients pharmaceutiques appropriés.

35 12. Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 présentées sous une forme convenant pour le traitement des hypercholestérolémies, des hypertriglycéridémies, des dyslipémies et du diabète, de l'athérosclérose et des pathologies dans lesquelles une peroxydation lipidique membranaire joue un rôle initiateur et/ou aggravant.

Claims

40 1. Substituted phenoxyisobutyric acids and esters of formula I:



wherein:

- 55
- X represents an oxygen atom, a sulphur atom or a single bond;
 - A represents a single bond or a hydrocarbon radical containing from 1 to 9 carbon atoms in a straight or branched chain optionally including a double bond, a cyclopropyl radical, an oxygen atom or a carbonyl radical, or optionally substituted by a halogen atom or a hydroxy radical;
 - R represents a hydrogen atom or an alkyl radical that has from 1 to 6 carbon atoms in a straight or branched

chain and is optionally substituted by one or two hydroxy radicals;

- R_1 and R_3 :

each simultaneously represents a hydrogen atom, or together form a $(CH_2)_n$ bridge wherein n is 1 or 2, or R_1 represents:

a methyl radical, or a single bond forming a double bond with the group A when that group is a hydrocarbon radical, and in each of those cases, R_3 simultaneously represents a hydrogen atom;

- each of R_2 and R_6 , which may be identical or different, represents a hydrogen atom or a methyl radical;

- each of R_4 and R_5 , which may be identical or different, represents an alkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms in a straight or branched chain;

- R_7 represents a hydrogen atom or a labile protecting grouping, such as, for example, a CH_3CO- , $C_2H_5O-CH_2-$ or benzyl radical; and

- Z represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl or alkoxy radical each containing from 1 to 5 carbon atoms in a straight or branched chain;

and, when they exist, the corresponding enantiomers and diastereoisomers, and also the physiologically tolerable salts of the compounds I with suitable bases.

2. 2-{4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthio)ethyl]phenoxy}isobutyric acid.

3. 2-{4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-trimethylphenylthio)ethyl]phenoxy}isobutyric acid.

4. 2-{4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiomethyl)phenoxy]isobutyric acid.

5. The tert-butylamine salt of 2-{4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthio)propyl]phenoxy}isobutyric acid.

6. 2-{4-[2-(4-hydroxy-2,3,5-trimethylphenoxy)ethyl]phenoxy}isobutyric acid.

7. 2-{4-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenoxy)ethyl]phenoxy}isobutyric acid.

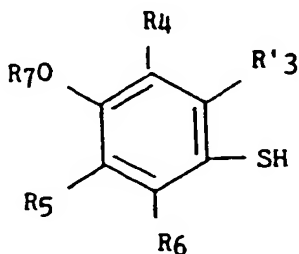
8. Tert-butylamine (Z)-(R,S)-2-{4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)prop-2-en-1-yl]phenoxy}isobutyrate.

9. Tert-butylamine (R,S)-2-{4-[3-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)propyl]phenoxy}isobutyrate.

10. Process for the preparation of the compounds of claim 1, characterised in that:

a)

a compound of formula IIa:



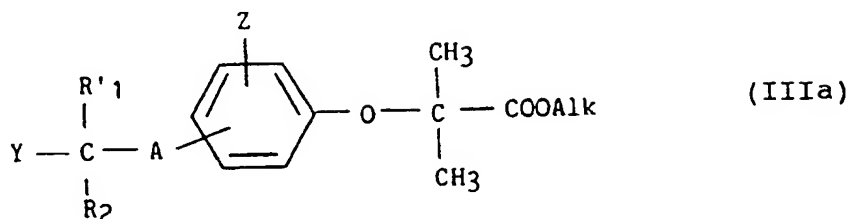
(IIa)

wherein:

- R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are as defined in claim 1, and

- R'₃ represents a hydrogen atom, is reacted

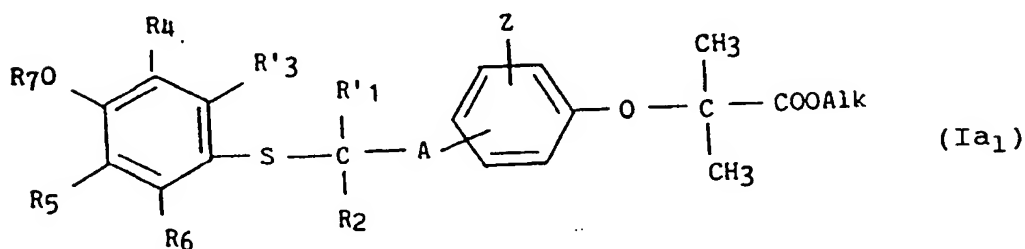
with a compound of formula IIIa:



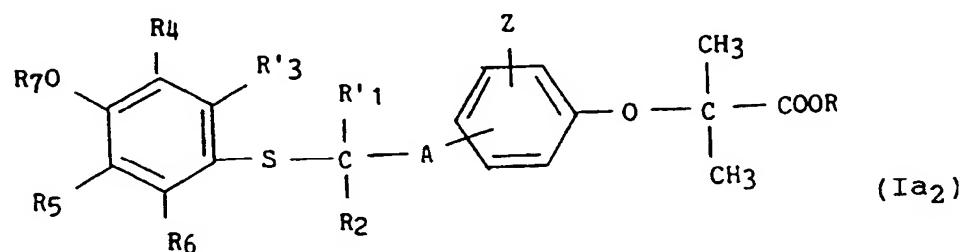
wherein:

- R₂, A and Z are as defined in claim 1;
- R'₁ represents a hydrogen atom or a methyl radical;
- Alk represents an alkyl radical having from 1 to 6 carbon atoms in a straight or branched chain, and
- Y represents a chlorine or bromine atom;

to obtain a compound of formula Ia₁:



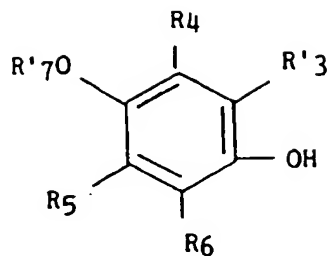
wherein R'₁, R₂, R'₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z and Alk are as defined above, which compound Ia₁ is, depending on the nature of R₇, converted by sequential methods of saponification, hydrolysis or hydrogenolysis into a compound of formula Ia₂:



wherein R'₁, R₂, R'₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z and R are as defined in claim 1, or

b)

a compound of formula IIb:

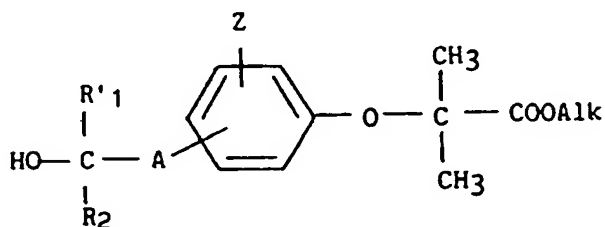


(IIb)

wherein:

- $R'3$, $R4$, $R5$ and $R6$ are as defined above and
- $R'7$ represents a labile protecting grouping, such as: CH_3CO- , $C_2H_5-O-CH_2-$ or benzyl; is reacted

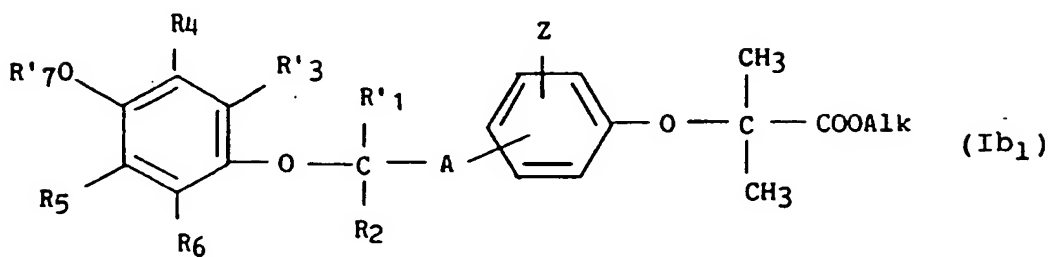
with a compound of formula IIIb:



(IIIb)

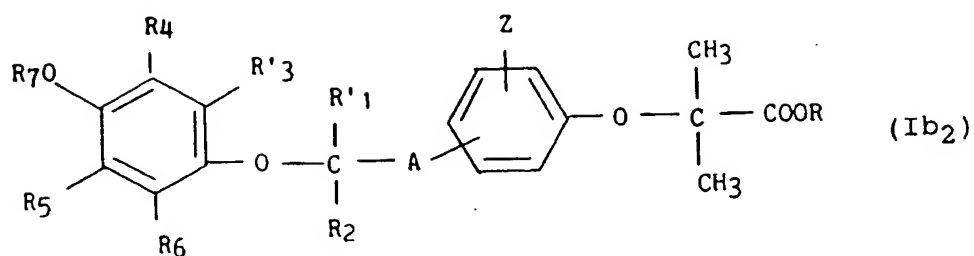
wherein $R'1$, $R2$, A , Z and Alk are as defined above,

to obtain a compound of formula Ib₁:

(Ib₁)

wherein $R'1$, $R2$, $R'3$, $R4$, $R5$, $R6$, $R'7$, A , Z and Alk are as defined above,

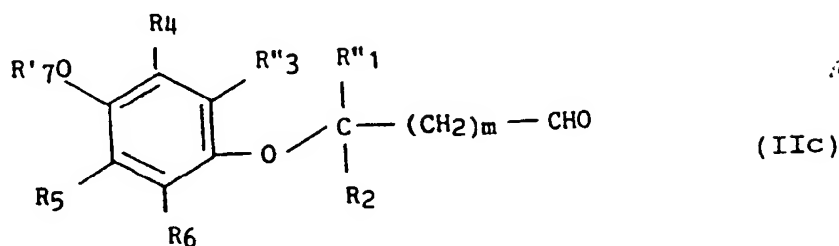
which compound of formula Ib₁ is, depending on the nature of $R'7$, converted by sequential methods of saponification, hydrolysis or hydrogenolysis into a compound of formula Ib₂:



wherein R'₁, R₂, R'₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z and R are as defined above; or

15 c)

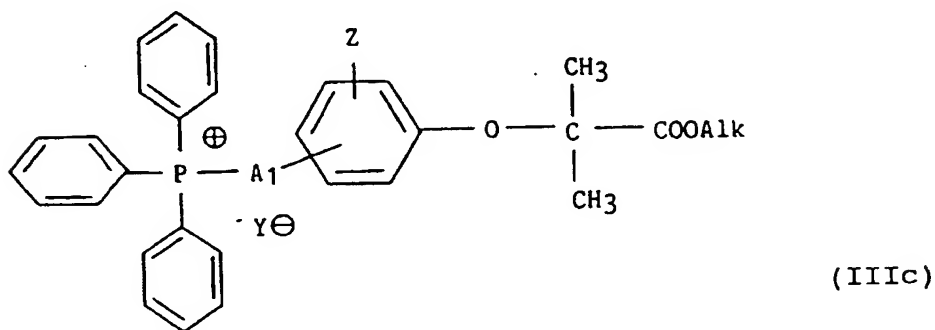
a compound of formula IIc:



30 wherein:

- R₂, R₄, R₅, R₆ and R'₇ are as defined above,
 - R''₁ and R'₃ together represent a (CH₂)_n bridge wherein n is as defined in claim 1, and
 - m represents zero or an integer from 1 to 5;
- 35 is reacted

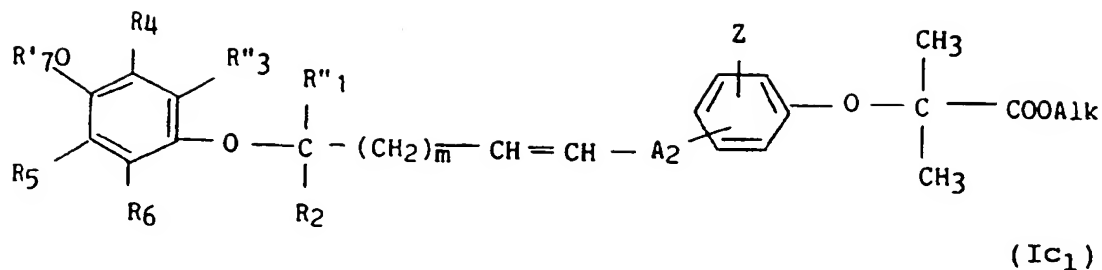
with a compound of formula IIIc:



wherein:

- Alk and Z and Y are as defined above,
- A₁ represents a single bond or a hydrocarbon radical containing from 1 to 3 carbon atoms in a straight or branched chain;

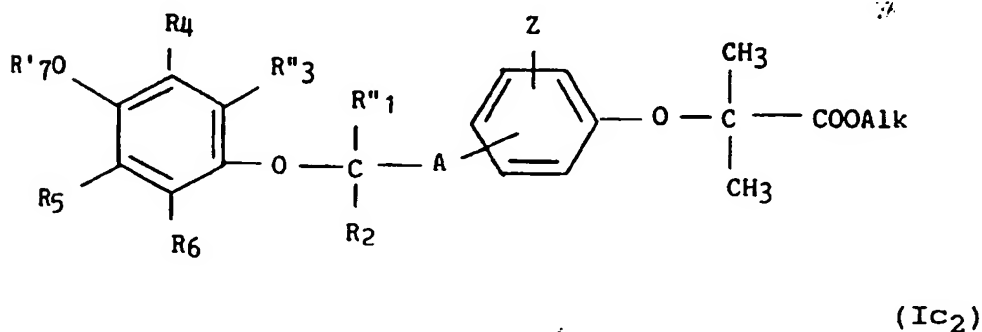
to obtain a compound of formula Ic₁:



15 wherein:

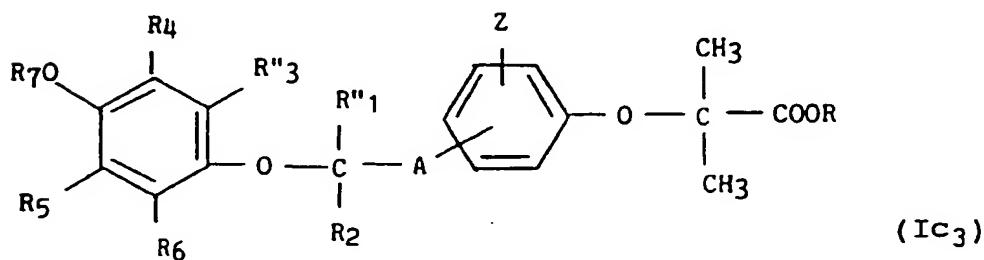
- R''₁, R₂, R''₃, R₄, R₅, R₆, R₇, \underline{m} , Z and Alk are as defined above, and
- A₂ represents a single bond or a hydrocarbon radical containing 1 or 2 carbon atoms in a straight or branched chain;

20 which compound of formula Ic₁ is reduced to obtain the compound of formula Ic₂:



35 wherein R''₁, R₂, R''₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z and Alk are as defined above;

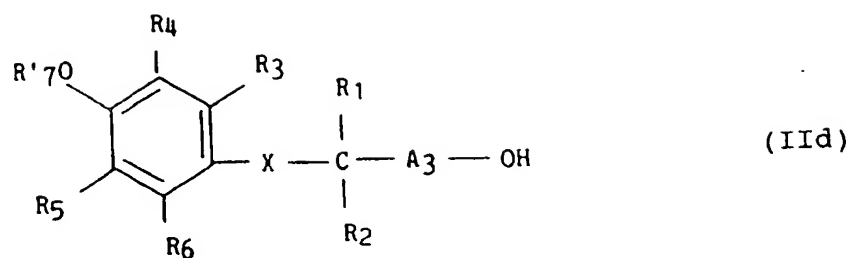
40 which compound of formula Ic₂ is, depending on the nature of R₇, converted by sequential methods of saponification, hydrolysis or hydrogenolysis into a compound of formula Ic₃:



55 wherein R''₁, R₂, R''₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, Z and R are as defined above; or

d)

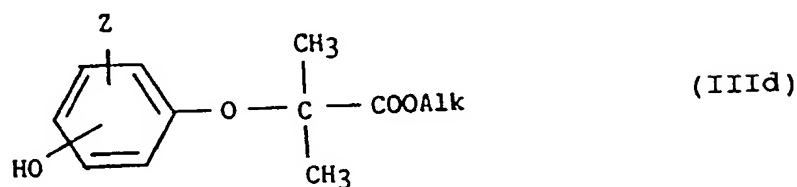
a compound of formula (Id):



15 wherein:

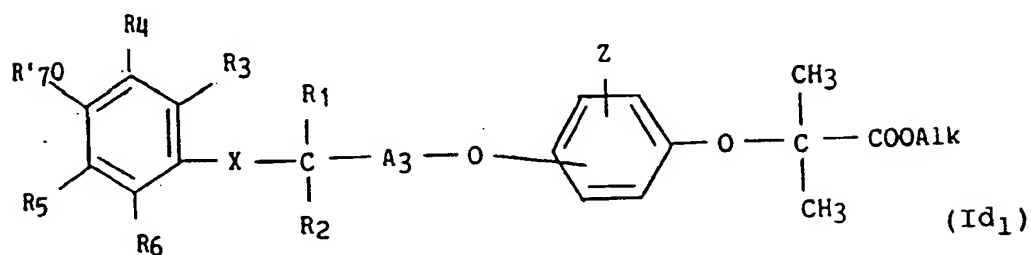
- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R'_7$ and X are as defined above, and
- A_3 represents a single bond or a hydrocarbon radical containing from 1 to 9 carbon atoms in a straight or branched chain, is reacted

20 with a compound of formula IIIId:



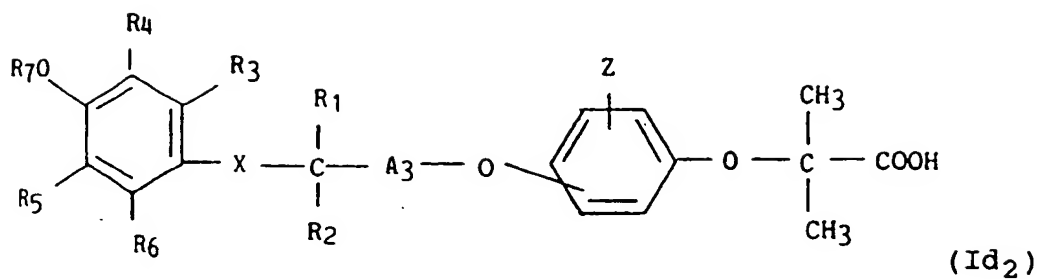
wherein Z and Alk are as defined above,

to obtain a compound of formula Id₁:



wherein $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R'_7, X, A_3$ and Alk are as defined above;

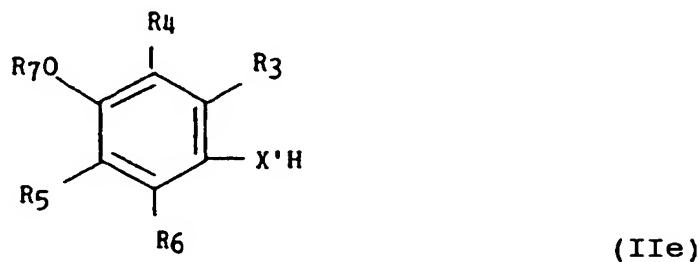
which compound of formula Id₁ defined above may be saponified, hydrogenolysed or hydrolysed to give the corresponding acid of formula Id₂:



15 wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, A₃ and Z are as defined above; or

e)

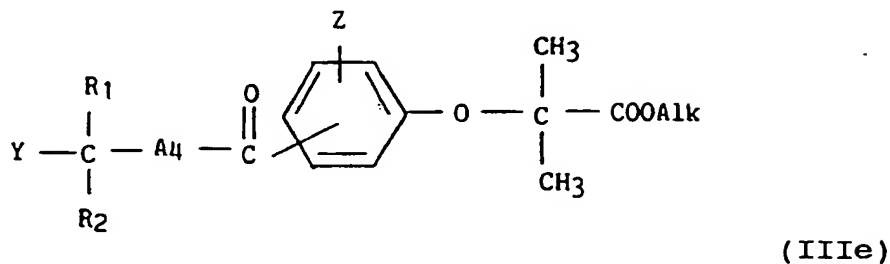
a compound of formula IIe:



30 wherein:

- 35
- R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined above, and
 - X' represents an oxygen or sulphur atom, is reacted

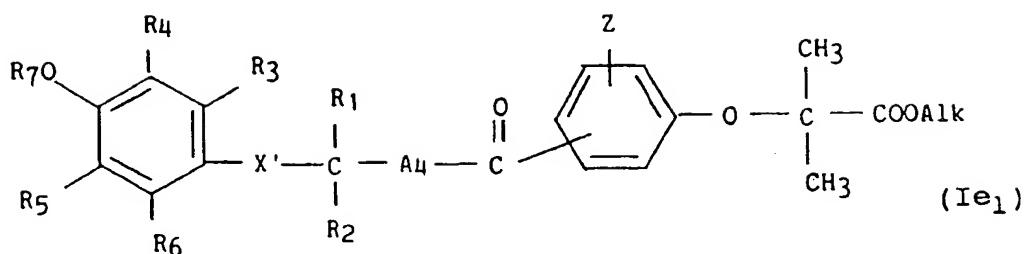
with a compound of formula IIIe:



50 wherein:

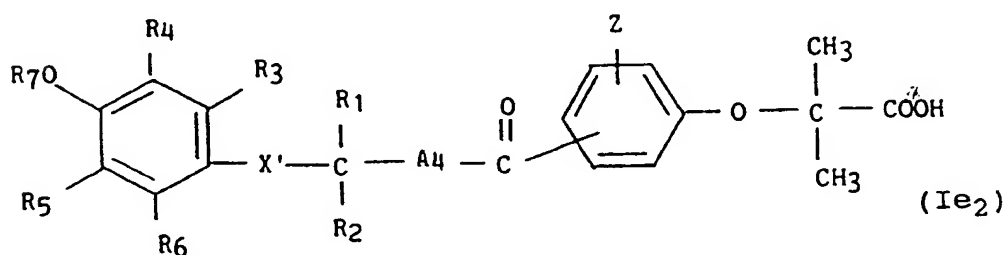
- 55
- Y, R₁, R₂, Z and Alk are as defined above, and
 - A₄ represents a single bond or a hydrocarbon chain having from 1 to 8 carbon atoms;

to obtain a compound of formula Ie₁:



15

wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄, Z and Alk are as defined above;
 which compound of formula Ie₁ defined above may be saponified to give the corresponding acid of formula Ie₂:



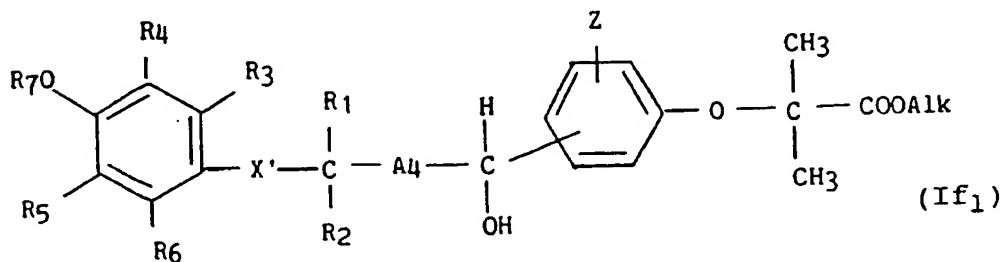
30

wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄ and Z are as defined above; or

35

f)

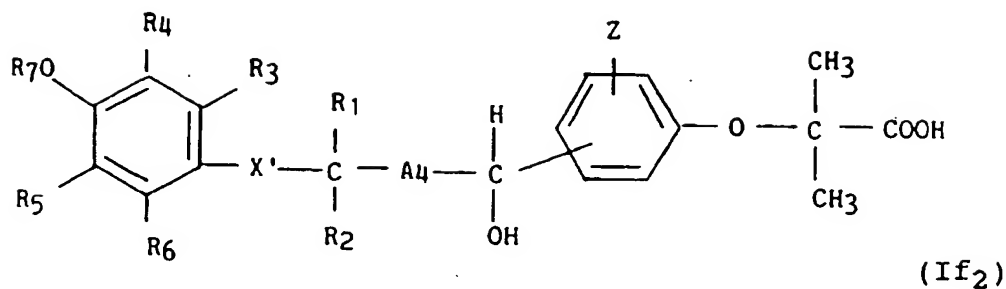
the compound of formula Ie₁ defined above is reacted with a chemical reducing agent, such as, for example, sodium borohydride, or with hydrogen in the presence of a hydrogenation catalyst to obtain the compound of formula If₁:



50

wherein:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄, Z and Alk are as defined above;
 which compound of formula If₁ defined above may be saponified to give the corresponding acid of formula If₂:



15 wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄ and Z are as defined above; or

g)

20 a compound of formula If₁ defined above is reacted

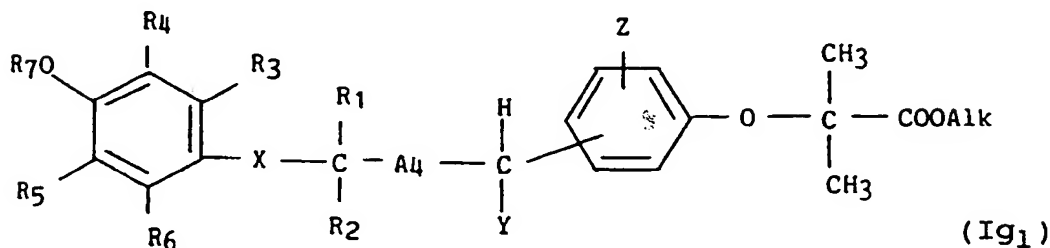
with a hydrazide of formula IV:



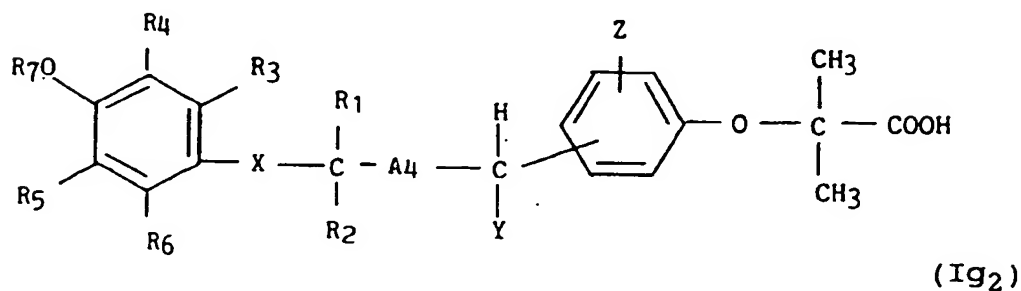
(IV)

25 wherein Y is as defined above,

to obtain a compound of formula Ig₁:



40 wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A₄, Y, Z and Alk are as defined above,
which compound Ig₁ defined above is hydrolysed to give the corresponding acid of formula Ig₂:



55 wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A₄, Y and Z are as defined above.

The totality of the compounds of formulae Ia₁, Ia₂, Ib₁, Ib₂, Ic₁, Ic₂, Ic₃, Id₁, Id₂, Id₃, If₁, If₂, Ig₁ and Ig₂ form the totality of the compounds of formula I.

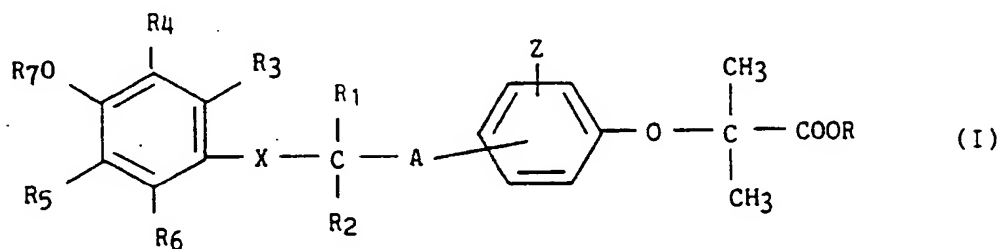
11. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a compound according to any one of claims 1 to 9

with suitable pharmaceutical excipients.

12. Pharmaceutical compositions according to claim 11 presented in a form suitable for the treatment of hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, dyslipaemia and diabetes, atherosclerosis and pathologies in which membrane lipid peroxidation plays an initiating and/or aggravating role.

Patentansprüche

1. Phenoxy-isobuttersäuren und -ester der Formel I:



in der:

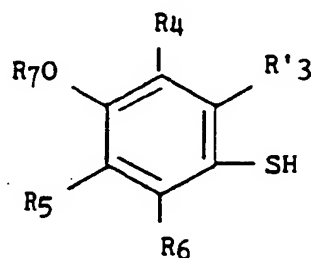
- X ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Einfachbindung;
 - A eine Einfachbindung oder eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette, welche gegebenenfalls eine Doppelbindung, eine Cyclopropylgruppe, ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe aufweist oder gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe substituiert ist;
 - R ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxylgruppen substituiert ist;
 - R₁ und R₃:
 - jeweils gleichzeitig ein Wasserstoffatom darstellen oder
 - gemeinsam eine Brücke (CH₂)_n, worin n die Werte 1 oder 2 besitzt, bilden, oder
 - R₁:
 - eine Methylgruppe oder
 - eine Einfachbindung, die mit der Gruppe A, wenn diese eine Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, eine Doppelbindung bildet und
 - in jedem dieser Fälle R₃ gleichzeitig ein Wasserstoffatom darstellt;
 - R₂ und R₆, die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;
 - R₄ und R₅, die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette;
 - R₇ ein Wasserstoffatom oder eine labile Schutzgruppe, wie beispielsweise eine CH₃CO-, C₂H₅O-CH₂- oder Benzylgruppe; und
 - Z ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette bedeuten, und, falls sie existieren, deren entsprechende Enantiomere und Diastereoisomere, sowie die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I mit geeigneten Basen.
2. 2-[4-[2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylthio)-ethyl]-phenoxy]-isobuttersäure.
3. 2-[4-[2-(4-Hydroxy-2,3,5-trimethylphenylthio)-ethyl]-phenoxy]-isobuttersäure.
4. 2-[4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylthiomethyl)-phenoxy]-isobuttersäure.
5. 2-[4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylthio)-propyl]-phenoxy]-isobuttersäure-tert.-butylaminsalz.

6. 2-[4-[2-(4-Hydroxy-2,3,5-trimethylphenoxy)-ethyl]-phenoxy]-isobuttersäure.
7. 2-[4-[2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenoxy)-ethyl]-phenoxy]-isobuttersäure.
8. (Z),(R,S)-2-[4-[3-(6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-prop-2-en-1-yl]-phenoxy]-isobuttersäure-tert.-butylaminsalz.
9. (R,S)-2-[4-[3-(6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-propyl]-phenoxy]-isobuttersäure-tert.-butylaminsalz.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man:

a)

entweder eine Verbindung der Formel IIa:

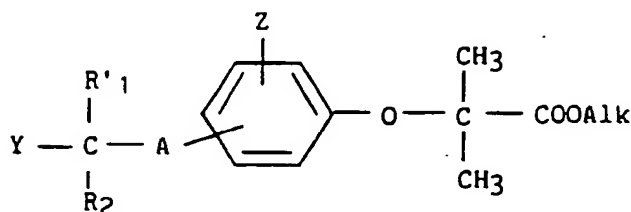


(IIa)

in der:

- R₄, R₅, R₆ und R₇ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und
- R'₃ ein Wasserstoffatom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel IIIa:

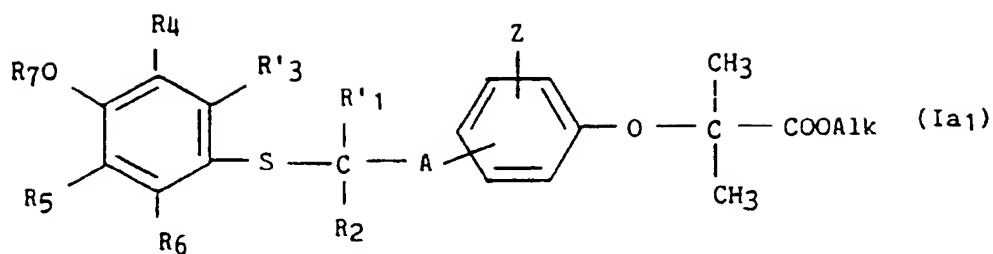


(IIIa)

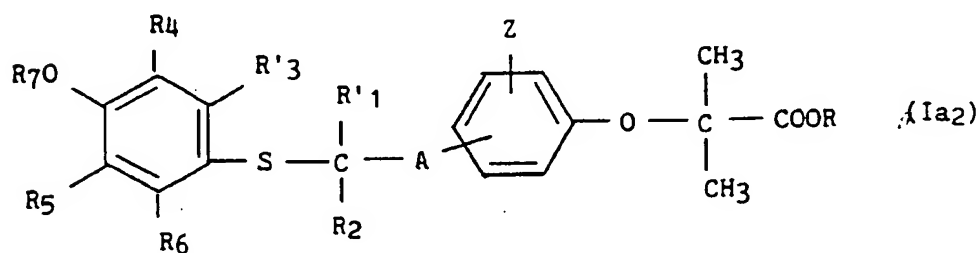
in der:

- R₂, A und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen;
- R'₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt;
- Alk eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette bedeutet und
- Y ein Chloratom oder ein Bromatom bedeutet; umgesetzt

zur Bildung einer Verbindung der Formel Ia₁:



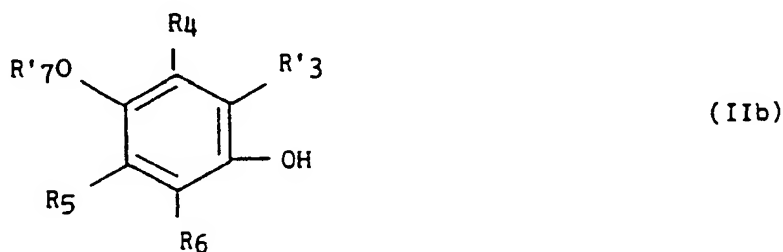
15 in der R'1, R2, R'3, R4, R5, R6, R7, A, Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
welche Verbindung Ia1 in Abhängigkeit von der Art der Gruppe R7 durch aufeinanderfolgende
Methoden der Verselfung, Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der Formel Ia2 umgewandelt
wird:



30 in der R'1, R2, R'3, R4, R5, R6, R7, A, Z und R die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

b)

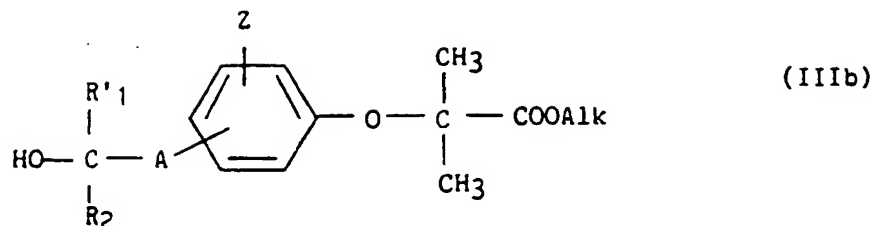
oder eine Verbindung der Formel IIb:



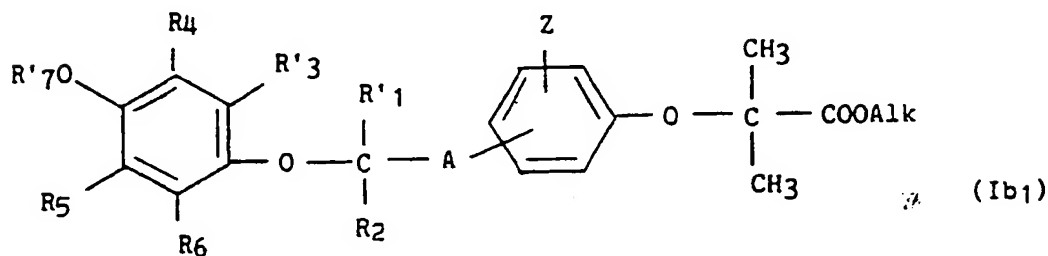
45 in der:

- R'3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und
- R'7 eine labile Schutzgruppe darstellt, wie eine CH3CO-, C2H5-O-CH2- oder Benzylgruppe bedeutet;

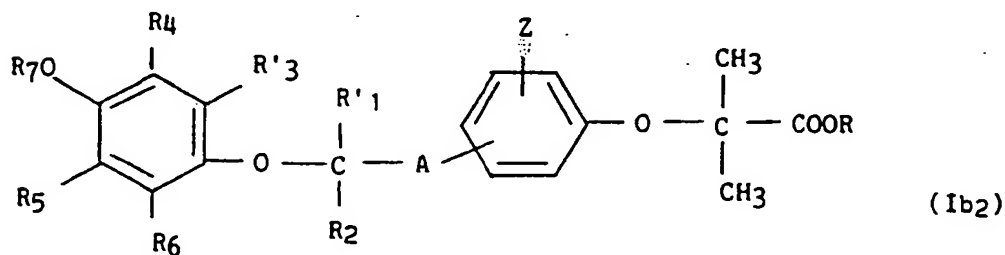
50 mit einer Verbindung der Formel IIb:



in der R'_1 , R_2 , A , Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt zur Bildung einer Verbindung der Formel Ib₁:



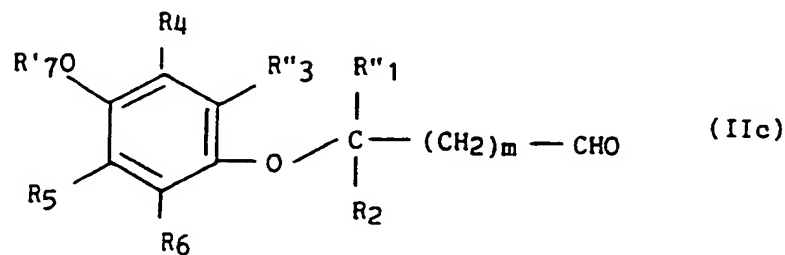
in der R'_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_7 , A , Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindung der Formel Ib₁ in Abhängigkeit von der Art der Gruppe R'_7 mit Hilfe aufeinanderfolgender Methoden der Verseifung, Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der Formel Ib₂ umgewandelt wird:



in der R'_1 , R_2 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A , Z und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

c)

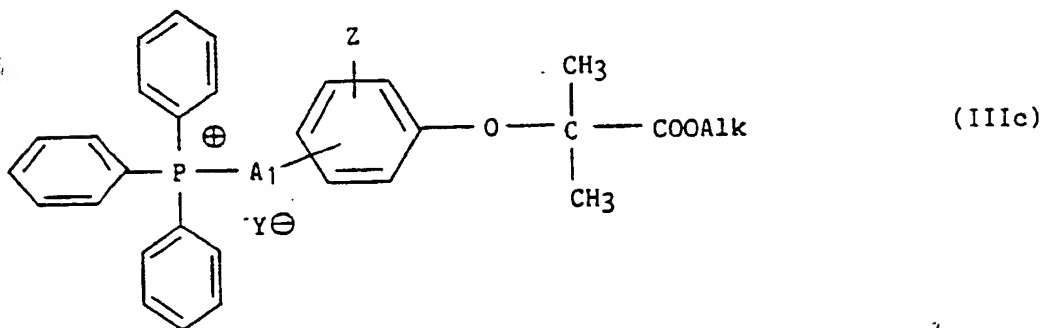
oder eine Verbindung der Formel IIc:



in der:

- R_2, R_4, R_5, R_6 und R'_7 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
- R''_1 und R''_3 gemeinsam eine Brücke $(CH_2)_n$, worin n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, bilden, und
- m 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 5 darstellt;

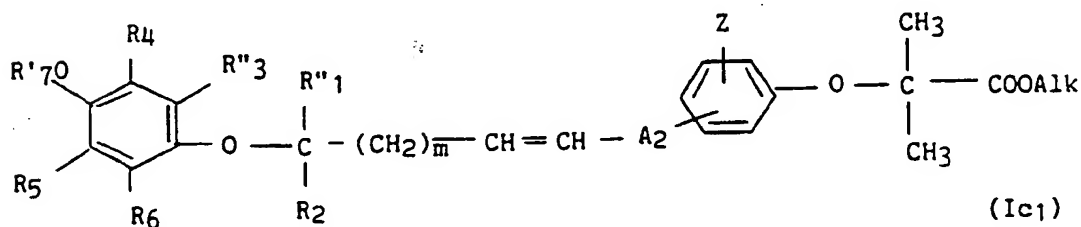
mit einer Verbindung der Formel IIIc;



in der:

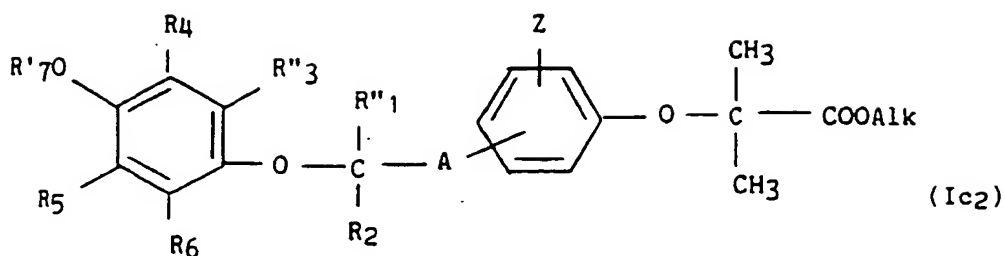
- Alk, Z und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und
- A_1 eine Einfachbindung oder eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette bedeutet; umgesetzt

zur Bildung einer Verbindung der Formel Ic₁:

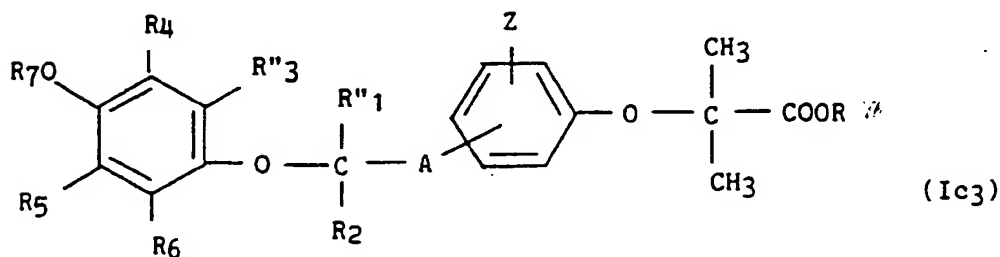


in der:

- $R''_1, R_2, R''_3, R_4, R_5, R_6, R'_7, m, Z$ und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und
 - A_2 eine Einfachbindung oder eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette bedeutet;
- welche Verbindung der Formel Ic₁ reduziert wird zur Bildung der Verbindung der Formel Ic₂:

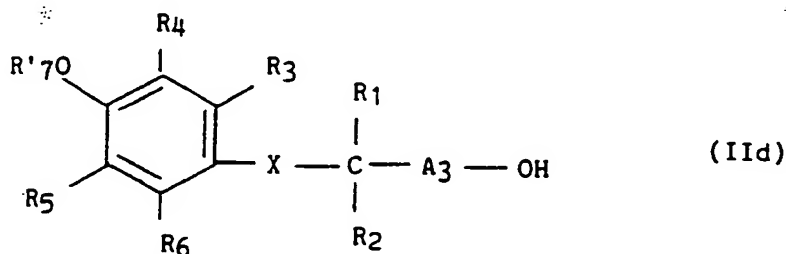


in der R''₁, R₂, R''₃, R₄, R₅, R₆, R'₇, A, Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
 welche Verbindung der Formel Ic₂ in Abhängigkeit von der Art der Gruppe R'₇ mit Hilfe aufeinanderfolgender Methoden der Verseifung, Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der Formel Ic₃ umgewandelt wird:



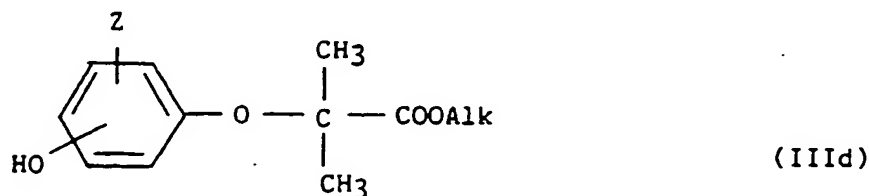
in der R''₁, R₂, R''₃, R₄, R₅, R₆, R'₇, A, Z und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

d) oder eine Verbindung der Formel IIId):

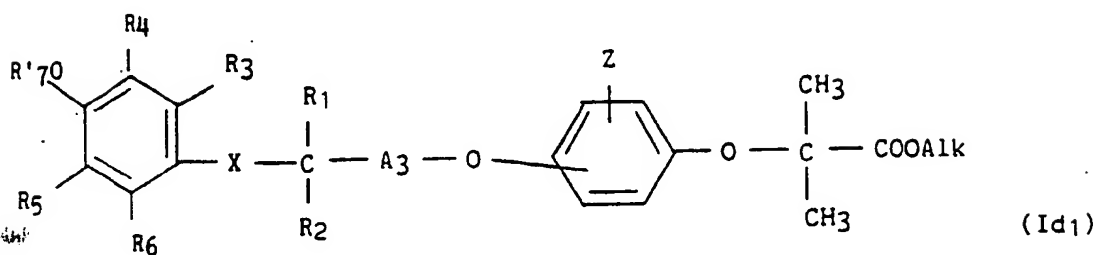


in der:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₇ und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und
 - A₃ eine Einfachbindung oder eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette darstellt,
- mit einer Verbindung der Formel IIIId):

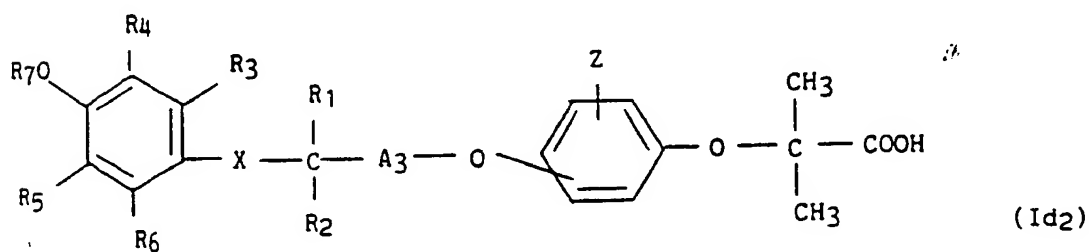


in der Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt,
zur Bildung einer Verbindung der Formel Id₁:



15

in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, A₃ und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;
welche Verbindung der oben definierten Formel Id₁ verseift, hydrogenolysiert oder hydrolysiert wer-
den kann zur Bildung der entsprechenden Säure der Formel Id₂:

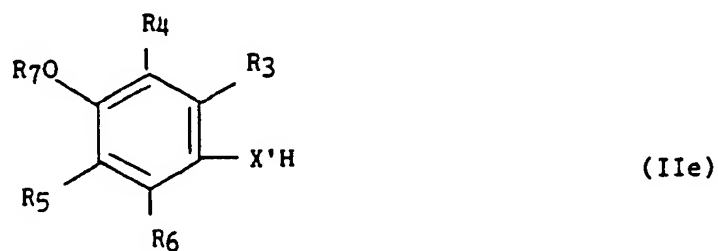


30

in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, A₃ und Z die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

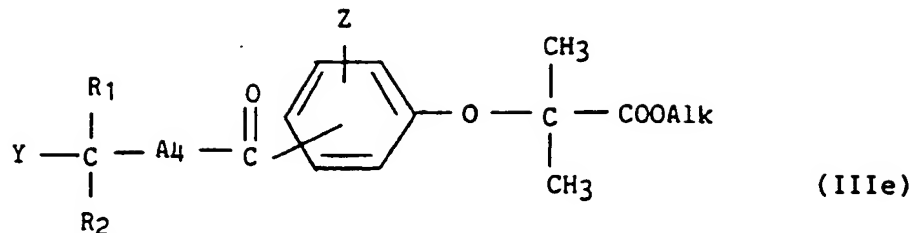
35

e) oder eine Verbindung der Formel IIe:



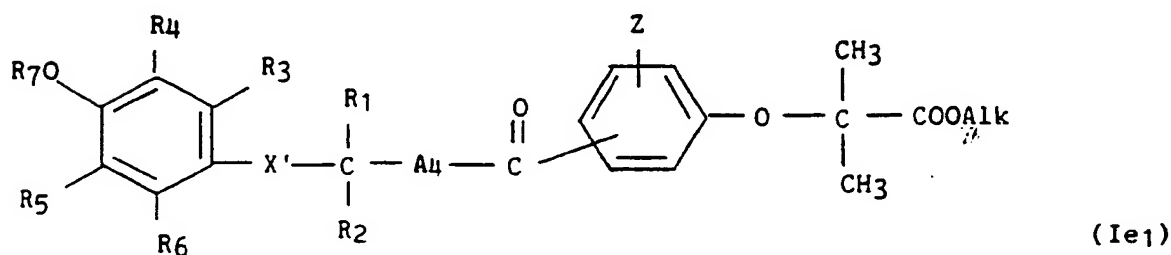
in der:

- 50
- R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und
 - X' ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom darstellt,
- mit einer Verbindung der Formel IIIe:
- 55

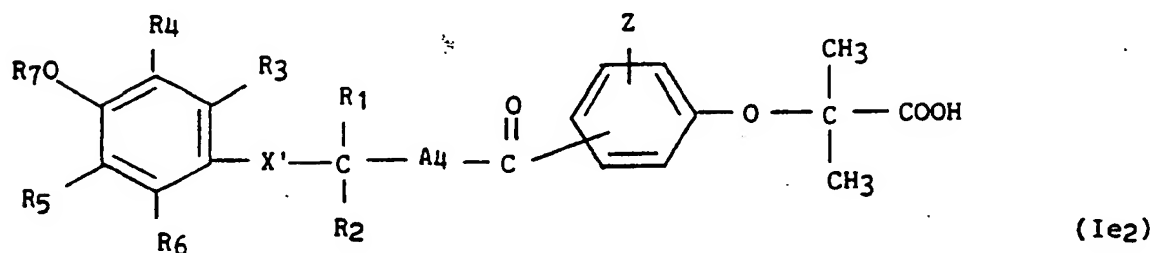


in der:

- Y, R₁, R₂, Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und
- A₄ eine Einfachbindung oder eine Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt; umgesetzt zur Bildung einer Verbindung der Formel Ie₁:

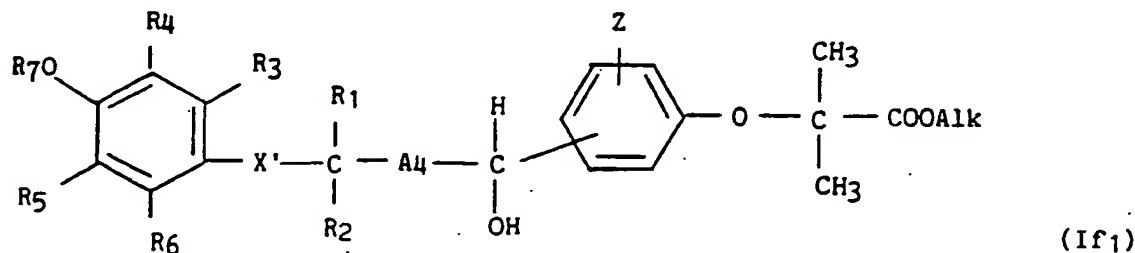


in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄, Z und Alk die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; welche Verbindung der oben definierten Formel Ie₁ verseift werden kann zur Bildung der entsprechenden Säure der Formel Ie₂:



in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X', A₄ und Z die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

f) oder man setzt die Verbindung der oben definierten Formel Ie₁ mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie beispielsweise Natriumborhydrid oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators um zur Bildung der Verbindung der Formel If₁:



12. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11 in einer Form, welche für die Behandlung von Hypercholesterinämien, Hypertriglyceridämien, Dyslipidämien und des Diabetès, der Atherosklerose und von pathologischen Zuständen, bei denen eine Membranlipidperoxidation eine auslösende und/oder erschwerende Rolle spielt, geeignet ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USPTO)